



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

FACOLTÀ DI SCIENZE E TECNOLOGIE

CORSO DI LAUREA IN FISICA

**Studio di fattibilità di una tecnica
innovativa per range monitoring
con fotoni prompt in adroterapia**

Relatore

Prof. Ivan VERONESE

Candidato

Lorenzo BALCONI

Correlatore

Dott. Ilaria MATTEI

Matricola

907671

Anno Accademico 2019-2020

Indice

Introduzione	4
1 Principi di Adroterapia	6
1.1 Particelle cariche pesanti	9
1.1.1 Range	12
1.1.2 Picco di Bragg	15
1.1.3 Scattering multiplo	16
1.1.4 Frammentazione nucleare	19
1.2 Radiobiologia	21
1.2.1 Linear Energy Transfer	21
1.2.2 Danno biologico	21
1.2.3 Relative Biological Effectiveness	23
1.2.4 Processi biologici e Oxygen Enhancement Ratio	25
1.3 Trattamento	27
1.3.1 Acceleratori e sale di trattamento per adroterapia	27
1.3.2 Piano di Trattamento	29
2 Range Monitoring	31
2.1 Incertezze sul Range	32
2.2 Tecniche di Range-Monitoring: Stato dell'Arte	34
2.2.1 Positron Emission Tomography	35
2.2.2 Prompt Gamma	39
2.2.3 Particelle Cariche	46
3 PAPRICA	49
3.1 Principio di funzionamento	51
3.1.1 Interazione fotone materia	51
3.1.2 Produzione di coppie	52
3.1.3 Interazione di particelle cariche leggere con la materia	54
3.2 Struttura del rivelatore	55
3.2.1 Convertitore	56

INDICE

3.2.2	Tracciatore	58
3.2.3	Calorimetro	59
3.3	Algoritmo di ricostruzione	60
3.3.1	Ricostruzione vertice di produzione di coppia	61
3.3.2	Punto di emissione del fotone	62
3.4	Codice FLUKA	63
4	Correlazione con il picco di Bragg	65
4.1	Set-up delle simulazioni	66
4.1.1	Picchi di Bragg	69
4.2	Analisi dati	70
4.2.1	Spettri gamma ricostruiti	71
4.2.2	Unfolding	71
4.2.3	Curva di calibrazione	75
4.3	Risultati	79
4.3.1	Caso "realistico"	79
5	Conclusioni	82
	Bibliografia	90

Introduzione

Il cancro interessa globalmente circa 18.1 milioni di nuovi casi di malattia, causando 9.6 milioni di morti all'anno [1]. In particolare, secondo quanto riportato nei database della World Health Organization (WHO), il cancro è la seconda principale causa di morte in tutto il mondo [2]. Il numero di casi annuali è attualmente in crescita secondo un andamento che vede, entro il 2025, il raggiungimento di circa 20 milioni di nuovi casi [3]. Attualmente sono tre le terapie più diffuse per la cura dei tumori. L'intervento chirurgico, che prevede la diretta rimozione del tumore dal paziente, la chemioterapia, un trattamento basato sull'assunzione di farmaci e la radioterapia, la quale utilizza radiazioni ionizzanti, principalmente fotoni, al fine di danneggiare il DNA delle cellule malate. A seconda della posizione e del tipo di tumore diagnosticato sarà necessario erogare un trattamento che preveda l'impiego di una o più terapie tra quelle citate.

La Particle Therapy (PT), o adroterapia, è una modalità di radioterapia a fascio esterno che prevede l'utilizzo di particelle cariche pesanti (protoni, ioni leggeri) per la deposizione di dose all'interno del paziente. Si tratta di una tecnica per la cura – palliativa o clinica – dei tumori solidi. Recentemente in Italia, la PT è stata inserita nei LEA (Livelli Essenziali di Assistenza), dimostrando il riconoscimento dell'efficacia della PT nella cura e nel controllo dei tumori. Ad oggi vi sono 68 centri per PT nel mondo, di cui 21 in Europa, e il loro numero è in crescita con la previsione di raggiungere i 45 centri, in Europa, entro il 2023 [4][5].

A differenza dei metodi convenzionali, che utilizzano elettroni o fotoni, la PT sfrutta la particolare distribuzione della dose rilasciata nella materia tipica delle particelle cariche pesanti, dovuta principalmente all'interazione del proiettile con gli elettroni atomici del bersaglio. Il rilascio è minimo all'ingresso nella materia e raggiunge un massimo, definito picco di Bragg (BP), a fine corsa. Questo particolare andamento consente di minimizzare i danni ai tessuti sani in ingresso, e massimizzare il rilascio di energia sul tumore. A questo fine è indispensabile conoscere con precisione lo spessore di tessuto penetrato dal fascio, ovvero il suo range, e di conseguenza la posizione del BP. L'estensione del

BP è dell'ordine dei millimetri, mentre la dimensione di un tumore è dell'ordine dei centimetri. Di conseguenza, variando l'energia del fascio, è possibile trattare l'intera zona designata. Il range di un fascio PT a una data energia è una grandezza che può essere calcolata, ma che sperimentalmente è soggetta a molte fonti di errore. Per assicurare che tutta l'area tumorale sia trattata con il rilascio massimo di dose, prescritta dal piano di trattamento (TPS), e che allo stesso tempo vengano preservate strutture vitali come organi a rischio (OAR), sono introdotti dei margini di sicurezza intorno al tumore. Al fine di ridurre le dimensioni dei margini di sicurezza per minimizzare la dose rilasciata ai tessuti sani, è necessaria la presenza di tecniche in grado di operare una verifica on-line del range del fascio durante i trattamenti di PT. Tecniche di range monitoring sfruttano particelle secondarie prodotte durante l'interazione del fascio primario con i nuclei del tessuto del paziente per cercare di ricostruire la posizione spaziale del BP. Tramite la rivelazione di prodotti secondari, infatti, è possibile risalire alla posizione del BP per mezzo delle correlazioni tra lo spettro di emissione delle particelle secondarie e la posizione del BP stesso. Di particolare interesse in questo ambito sono i fotoni prompt (Prompt Gamma, PG), emessi durante l'interazione del fascio primario con i tessuti del paziente e derivanti principalmente da processi di diseccitazione nucleare. In questo campo di ricerca si inserisce il rogetto PAPRICA (PAir Production Imaging Chamber). Il progetto PAPRICA nasce nel 2019 da una collaborazione tra l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN) e l'Università Sapienza di Roma. PAPRICA è un rivelatore che sfrutta i PG e il processo di produzione di coppie per ricostruire tridimensionalmente la posizione del fotone incidente. La ricostruzione dello spettro di emissione dei PG prodotti dalle interazioni nucleari di un fascio PT con un bersaglio di tessuto umano equivalente (PMMA) e la ricerca di una correlazione con la posizione del BP sono oggetto di questa tesi. A tale scopo sono state sviluppate simulazioni Monte Carlo (MC) utilizzando il codice FLUKA [6] la cui analisi dei dati simulati è stata eseguita con un software sviluppato ad-hoc.

Nel Capitolo 1 si descrivono i principi alla base dell'adroterapia, in particolare si discutono i meccanismi di interazione tra la radiazione e i tessuti da un punto di vista fisico e biologico. Nella parte finale del capitolo si descrivono brevemente le strutture e le modalità di trattamento per PT. Nel Capitolo 2 si riporta lo stato dell'arte per ciò che concerne le tecniche di range monitoring, discutendo in particolare vantaggi e limiti dei metodi che sfruttano i PG. Il Capitolo 3 descrive il rivelatore PAPRICA e il funzionamento dei metodi di rivelazione e ricostruzione dei PG. Infine il Capitolo 4 si concentra sullo studio di correlazione effettuato tra lo spettro di emissione dei PG e la posizione dei BP su dati prodotti appositamente da simulazioni MC.

Capitolo 1

Principi di Adroterapia

La scoperta dei raggi X da parte di Wilhelm Conrad Röntgen (1845–1923) nel 1895 fu accompagnata dall'immediata realizzazione del loro potenziale nel campo dell'imaging medico per coadiuvare la diagnosi. La descrizione degli effetti biologici avvenne poco dopo da parte di Leopold Freund (1868–1943) e Robert Kienböck (1871–1953). In particolare fu l'esperimento di Kienböck, condotto nel 1900, ad essere cruciale in quanto dimostrò che l'agente biologico efficace era la dose rilasciata dai raggi X [7]. La dose è la grandezza fisica che misura la quantità di energia depositata dalla radiazione ed è definita come energia rilasciata per unità di massa:

$$D = \frac{dE}{dm} \quad (1.1)$$

dove dE è la quantità di energia media impartita alla materia di massa dm . L'unità di misura $[\frac{J}{kg}]$ prende il nome di Gray (Gy).

La capacità di causare un danno biologico è propria non solo dei raggi X, ma in generale delle radiazioni ionizzanti (IR), radiazioni in grado di ionizzare gli atomi della materia con cui interagiscono. Dal momento che l'energia necessaria per rimuovere un elettrone di valenza di un atomo è dell'ordine dell'eV, anche la radiazione ultravioletta (UV) potrebbe causare ionizzazione nel bersaglio. Tuttavia questo tipo di radiazioni a basse energie non rientrano in ambito di radioterapia a causa del loro scarso potere di penetrazione. Ciò che suggerì l'impiego delle IR nel trattamento dei tumori fu la loro proprietà nel causare danni a tessuti biologici, per danneggiamento del DNA delle cellule.

L'obiettivo della radioterapia è il rilascio di un alto valore di dose nella zona del Tumor Volume (TV), ovvero la zona del distretto corporeo che ospita il tumore, risparmiando il più possibile i tessuti sani. Il rilascio della dose, infatti, causa la morte cellulare dei tessuti e l'esposizione di un tessuto sano a dosi di IR può portare al manifestarsi di effetti collaterali, i quali possono presentarsi mesi o anni dopo la somministrazione della terapia. Di conseguenza la

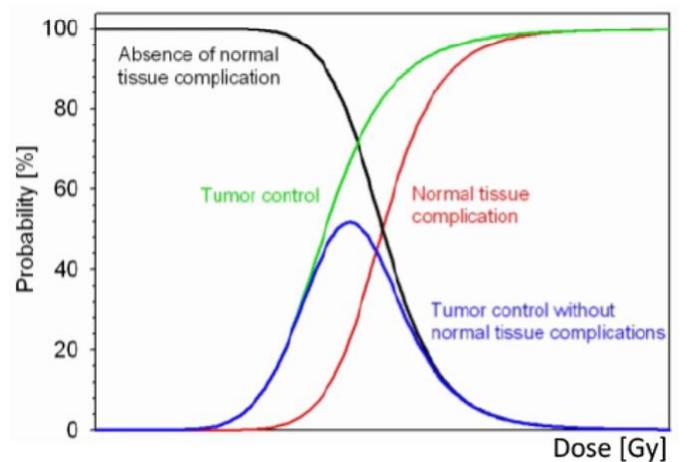


Figura 1.1: Percentuale di probabilità per: contenimento del tumore (curva verde), complicazioni in tessuti sani (curva rossa) e assenza di complicazioni (curva nera), in funzione della dose assorbita dal paziente. La curva blu indica la finestra entro la quale la terapia esaudisce il miglior compromesso tra efficacia ed effetti collaterali [8].

determinazione della quantità di dose da rilasciare su un tumore deve necessariamente essere un compromesso tra il controllo e la distruzione del tumore stesso e l'insorgere di effetti collaterali dovuti all'irraggiamento di tessuti sani (Fig. 1.1).

La scelta della terapia per il controllo del tumore varia a seconda del tipo e della posizione del tumore stesso e solitamente implica la combinazione di più metodi di trattamento, che prevedono, o meno, l'impiego di radiazioni. Ad oggi, la radioterapia convenzionale si basa sull'utilizzo di raggi X e gamma, caratterizzati da un alto potere di penetrazione. Storicamente i tre principali metodi per somministrare la dose sono: radioterapia a fascio esterno, dove la sorgente di radiazioni è un fascio esterno al corpo del paziente, brachiterapia, che utilizza sorgenti radioattive sigillate posizionate precisamente nella zona di trattamento e terapia sistematica con radioisotopi immessi per infusione o ingestione.

La forma di radioterapia a fascio esterno più avanzata in vigore è la Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT), introdotta per la prima volta da *Brahme et al*, 1982 [9]. L'idea alla base è quella di modulare l'intensità dei fasci di radiazioni in modo da avere una migliore compatibilità spaziale con il tumor volume. La IMRT è infatti un trattamento radioterapico che fa uso di multipli fasci di radiazione dove, almeno una parte di essi, sono modulati in intensità così da ottenere intenzionalmente un profilo di intensità non uniforme. La

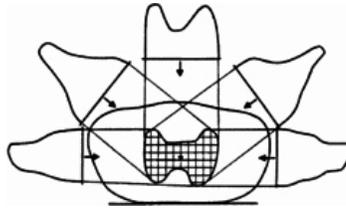


Figura 1.2: Illustrazione del principio della IMRT. In questo caso sono rappresentati 5 fasci a intensità modulata e i loro profili di intensità. Lo schema mostra una sezione trasversale di un paziente dove la zona marcata rappresenta il volume da irradiare [10].

distribuzione di dose desiderata sul bersaglio viene realizzata dalla sovrapposizione di fasci di questo tipo emessi da direzioni diverse (Fig. 1.2). I gradi di libertà che offre una radioterapia di questo tipo vengono sfruttati per conformare al meglio la dose sul tumor volume e risparmiare strutture critiche come organi a rischio (OAR) [10].

Nel 1946 Robert Wilson propose l'utilizzo di particelle cariche pesanti, come protoni o ioni leggeri, per trattamenti di radioterapia [11]. Il vantaggio principale della PT, o adroterapia, è la grande selettività spaziale della distribuzione della dose rilasciata: il rilascio è minimo nella fase iniziale e raggiunge un massimo, definito picco di Bragg (BP), a fine corsa. Il punto di forza dell'adro-

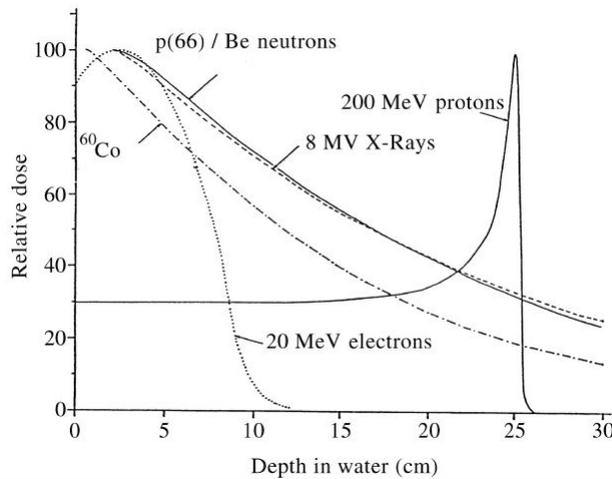


Figura 1.3: Curve di rilascio della dose in funzione del livello di profondità raggiunto per diversi tipi di radiazioni. Per protoni è ben evidente il punto di massimo rilascio della dose: il picco di Bragg [12].

terapia è la proprietà di concentrare il rilascio della dose in un punto specifico, riducendo l'esposizione dei tessuti sani, a differenza di altri tipi di particelle (Fig. 1.3).

Grazie soprattutto alla ricerca e allo sviluppo nel campo degli acceleratori, oggi l'adroterapia è una tecnica affermata per la cura di tumori solidi profondi. Le particelle utilizzate sono principalmente protoni, con energie comprese tra i 50 e i 250 MeV e ioni carbonio (^{12}C) con energie tra gli 80 e i 400 MeV/u. L'efficacia di questi strumenti nella lotta al cancro è supportata dalle statistiche della WHO che negli ultimi anni hanno registrato un calo della mortalità [13]. Il capitolo seguente introduce le interazioni radiazione-materia per particelle cariche pesanti, ne descrive gli effetti biologici sui tessuti e accenna alle infrastrutture e ai metodi di trattamento adottati.

1.1 Particelle cariche pesanti

L'interazione tra radiazione e materia dipende strettamente dal tipo, carica e massa della radiazione stessa. Le particelle utilizzate in adroterapia sono adroni, ovvero particelle subatomiche soggette alla forza nucleare forte che le lega all'interno di ciò che viene identificato come nucleo dell'atomo. Adroni tipici sono protoni e neutroni, componenti fondamentali dei nuclei atomici, e per estensione, i nuclei stessi. Gli adroni attualmente impiegati in adroterapia sono protoni e nuclei di atomi leggeri come elio, carbonio, ossigeno (con o senza parte dei loro elettroni). A questi ultimi ci si riferisce solitamente con l'appello di ioni leggeri [12]. Fasci di particelle di questo tipo posseggono caratteristiche fisiche e radiobiologiche che differiscono dai fasci di radioterapia convenzionale di raggi X o gamma. Questo risulta evidente, ad esempio, dal confronto tra le sezioni d'urto totali σ_{tot} per particelle cariche e fotoni, e di conseguenza tra il loro libero cammino medio (Mean Free Path, MFP) definito come $\lambda(E) = \frac{1}{n\sigma_{tot}}$, dove λ è il MFP a una data energia E , e n è il numero di atomi del bersaglio per unità di volume.

Per energie di interesse in ambito della fisica medica, superiori a 1 MeV, i fotoni hanno valori di MFP ordini di grandezza superiori rispetto alle particelle cariche. Si tratta, ad esempio, di valori pari a $10^{-5} - 10^{-6}$ cm per protoni su bersagli in carbonio e decine di centimetri per fotoni nello stesso mezzo. Una particella carica interagisce quindi con quasi ogni atomo che incontra lungo la sua traiettoria, perdendo energia ad ogni interazione.

L'interazione con la materia per adroni carichi (protoni o ioni leggeri) è dominata da due processi di natura elettromagnetica: scattering inelastico con elettroni atomici del mezzo e scattering coulombiano con i nuclei. Il primo di questi due processi è il principale responsabile della perdita di energia della radiazione incidente. In ciascuna interazione elettromagnetica le particelle

interagiscono con l'intero atomo nel suo insieme, distorcendone la forma e perdendo solo una piccola frazione della loro energia in eccitazione o ionizzazione degli atomi stessi. Segue che un gran numero di urti è necessario per rallentare la corsa. La radiazione è come se soffrisse quindi una perdita di energia continua. Questa descrizione va sotto il nome di Continuous Slowing Down Approximation (CSDA). In rari casi l'urto può avvenire con un elettrone delle shell più interne. In questi casi l'energia trasferita può essere sufficientemente alta da ionizzare l'atomo e generare raggi delta: elettroni che possono viaggiare, e causare ionizzazione, lontano dalla traiettoria principale del fascio. Le interazioni descritte vanno sotto il nome, rispettivamente, di soft e hard collisions.

Si considerino ora i valori di velocità tipici per radiazioni di PT. Per una particella di energia cinetica E_{kin} , energia totale E_{tot} , massa m_0 e quantità di moto p , il modulo della velocità, espresso in unità di velocità della luce c è dato da:

$$\beta \equiv \frac{v}{c} = \frac{pc}{E_{tot}} = \frac{\sqrt{E_{tot}^2 - m_0^2 c^4}}{E_{kin} + m_0 c^2} = \frac{\sqrt{E_{kin}^2 + 2E_{kin} m_0 c^2}}{E_{kin} + m_0 c^2} \quad (1.2)$$

Per protoni con $E_{kin} = 250 \text{ MeV}$ e massa $m_0 = 938 \text{ MeV}/c^2$ si ha $\beta \approx 0.6$ mentre per ioni carbonio con $E_{kin} = 450 \text{ MeV}/u$ si ha $\beta \approx 0.7$. In PT si ha a che fare con particelle moderatamente relativistiche [14].

La perdita di energia, per radiazioni che propagano in un mezzo, dipende, quindi, dal tipo di radiazione e dal mezzo stesso. Si definisce stopping power S l'energia persa dalla radiazione per unità di lunghezza percorsa in un dato materiale:

$$S = -\frac{dE}{dx} \quad (1.3)$$

Con riferimento alle possibili interazioni delle particelle cariche con la materia, si possono introdurre diversi tipi di stopping power. Si parla di stopping power elettronico o collisionale S_{col} relativo alla perdita di energia per interazione della radiazione con gli elettroni atomici del mezzo. Questo termine è ulteriormente separato in due componenti relative a interazioni per soft o hard collisions S_{col}^{soft} e S_{col}^{hard} . Lo stopping power radiativo S_{rad} è relativo allo scattering inelastico della radiazione con i nuclei del materiale assorbente e alla successiva perdita di energia per bremsstrahlung: questo termine è significativo per particelle cariche leggere (elettroni), mentre per particelle cariche pesanti passa in secondo piano rispetto al contributo collisionale. Infine lo stopping power nucleare S_{nucl} è relativo alle collisioni elastiche con i nuclei del bersaglio: l'energia trasferita all'atomo che rincula dopo la collisione è proporzionale al rapporto tra la massa del proiettile e quella del bersaglio, di conseguenza questo termine dà un contributo minore solo nel caso di adroni carichi. È naturale definire a questo punto lo stopping power totale come somma dei vari

contributi:

$$S_{tot} = S_{col}^{soft} + S_{col}^{hard} + S_{rad} + S_{nucl} \quad (1.4)$$

Lo stopping power è un parametro che può essere calcolato. Una prima espressione è stata fornita da Bohr nel 1913, attraverso un approccio che utilizza principi di meccanica classica e il concetto di parametro d'impatto b tra la traiettoria della particella e il nucleo dell'atomo bersaglio. Un calcolo più preciso è stato affrontato successivamente da Bethe e Bloch nel 1931, utilizzando principi di relatività e meccanica quantistica. Il calcolo si avvale delle seguenti ipotesi:

- Le particelle cariche pesanti si muovono con velocità β maggiore rispetto agli elettroni atomici del bersaglio.
- La particella carica ha una massa molto maggiore rispetto agli elettroni atomici.
- Le interazioni con gli atomi del bersaglio sono di natura puramente elettromagnetica.
- La perdita di energia è dominata dalle interazioni per soft e hard collisions, urti elastici e inelastici tra la particella proiettile i nuclei del bersaglio sono trascurabili. Questo equivale a dire, con riferimento a 1.4, $S \approx S_{col}^{soft} + S_{col}^{hard}$.

Si ricava quindi che per particelle cariche pesanti con carica Z_p dirette contro un bersaglio con numero atomico Z_t a velocità β descritta da 1.2, lo stopping power assume la seguente espressione [15]:

$$-\frac{dE}{dx} = 4\pi N_A r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Z_p^2}{\beta^2} \frac{Z_t}{A_t} \left[\frac{1}{2} \ln \left(\frac{2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2 T_{max}}{I^2} \right) - \beta^2 - \frac{\delta}{2} - \frac{C}{Z_t} \right] \quad (1.5)$$

Dove N_A indica il numero di Avogadro, r_e e m_e sono massa e raggio dell'elettrone, A_t la massa molare del bersaglio e γ è il fattore di Lorentz $\gamma = \frac{1}{\sqrt{1-\beta^2}}$.

I è il potenziale medio di eccitazione del materiale, vale a dire l'energia media di eccitazione degli elettroni atomici del bersaglio, rappresenta la dipendenza maggiore dello stopping power dal mezzo attraversato dalla radiazione. Si tratta di un parametro non facilmente stimabile dalla teoria, pertanto è spesso ricavato da misure sperimentali dello stopping power. Sperimentalmente si ricava che I può essere parametrizzato dalle seguenti espressioni [16]:

$$\begin{aligned} I_e(Z_t) &= (12Z_t + 7) && \text{eV per } Z_t \leq 13 \\ I_e(Z_t) &= (9.76Z_t + 58.8Z_t^{-0.19}) && \text{eV per } Z_t > 13 \end{aligned}$$

Il termine δ descrive l'effetto della polarizzazione elettronica, chiamato effetto densità, che scherma l'influenza degli elettroni distanti andando a ridurre lo

stopping power. Tuttavia δ è rilevante, per particelle cariche pesanti, solo a velocità ultra-relativistiche [14]. Il parametro C , shell correction, conta per la variazione dello stopping power quando la velocità della particella proiettile diventa confrontabile, o minore, della velocità degli elettroni legati ai nuclei del bersaglio. Con il diminuire della velocità, le particelle cariche pesanti, vedono la loro carica parzialmente neutralizzata per effetto degli elettroni del mezzo che vi si legano. Questo diminuisce il valore della carica efficace Z_{eff} , che quindi va sostituito a Z_p in 1.5. Per estendere la validità della formula di Bethe-Bloch nella regione a basse energie, Barkas [17] propose una parametrizzazione di Z_{eff} come funzione di Z_p e data dalla seguente espressione empirica:

$$Z_{eff} = Z \left(1 - e^{-125\beta Z_p^{-\frac{2}{3}}} \right) \quad (1.6)$$

Nell'espressione per lo stopping power, infine, T_{max} si riferisce alla massima energia cinetica trasferibile a un elettrone del mezzo in una singola interazione:

$$T_{max} = \frac{2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2}{1 + 2\gamma \frac{m_e}{M} + \left(\frac{m_e}{M}\right)^2} \quad (1.7)$$

La dipendenza dalla velocità della particella in eq. 1.5 è descritta dal fattore $\frac{1}{\beta^2}$. All'aumentare della velocità, S diminuisce fino a raggiungere un punto di minimo, oltre il quale l'andamento diventa crescente a causa del fattore logaritmico, come visibile in Fig. 1.4. Una particella che abbia con energia iniziale pari all'energia nel punto di minimo è detta Minimum Ionizing Particle, MIP. La perdita di energia, vedi eq. 1.5 dipende, inoltre, linearmente dalla carica del proiettile: particelle con Z_p maggiore perdono energia più velocemente, come dimostrano gli andamenti in Fig. 1.5.

1.1.1 Range

La lunghezza del percorso compiuto da una particella carica, con energia iniziale E_0 , all'interno di un mezzo è ottenibile, da un punto di vista teorico, dall'integrazione della perdita di energia $\frac{dE}{dx}$:

$$R(E) = \int_{E_0}^0 \left(\frac{dE}{dx} \right)^{-1} dE \quad (1.8)$$

dove, nel caso di approssimazione di CSDA, $\frac{dE}{dx}$ è dato da eq. 1.5. Il range di una particella con energia iniziale E_0 è definito come la profondità del mezzo raggiunta dalla particella prima di fermarsi. Nel caso di particelle cariche pesanti, l'eq. 1.8 rappresenta una buona approssimazione della definizione di

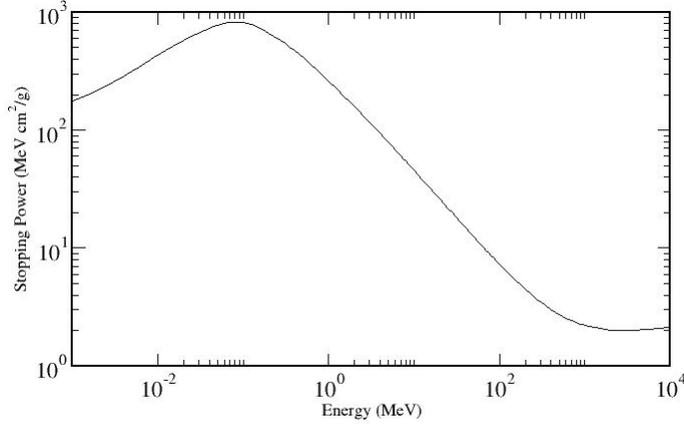


Figura 1.4: Stopping power massico per protoni in acqua liquida in funzione dell'energia cinetica[18]

range. Protoni e ioni leggeri, essendo poco soggetti scattering multiplo, attraversano il bersaglio seguendo una traiettoria, in prima approssimazione, rettilinea.

Lo stopping power per particelle che attraversano lo stesso materiale dipende solo dalla carica e dalla velocità delle particelle stesse. Di conseguenza, se fosse noto S per un tipo di particella, avente massa M_1 e carica Z_1 , allora S per una specie diversa con energia cinetica E_{k_2} può essere determinato dalla seguente legge di scala [15]:

$$-\frac{dE_2}{dx}(E_{k_2}) = -\frac{Z_2^2}{Z_1^2} \frac{dE_1}{dx} \left(E_{k_2} \frac{M_1}{M_2} \right) \quad (1.9)$$

Il calcolo per l'approssimazione del range in CSDA presentato in eq. 1.8 è abbastanza laborioso, pertanto sono state introdotte formule empiriche per la stima del range, valide in regimi non relativistici dove [8]:

$$R(E) \propto E_k^p \quad (1.10)$$

con $p \approx 1.75$. Da eq. 1.9, e considerando quanto riportato in eq. 1.10, è possibile risalire a un'espressione per range di particelle diverse che attraversano lo stesso materiale[8]:

$$R_2(E_{k_2}) = \frac{M_2}{M_1} \frac{Z_1^2}{Z_2^2} R_1 \left(E_{k_2} \frac{M_1}{M_2} \right) \quad (1.11)$$

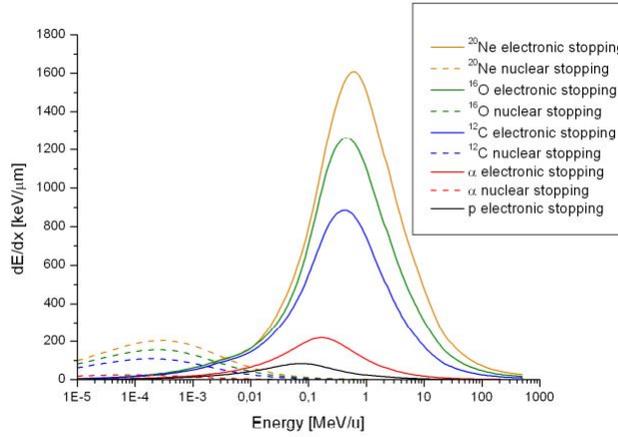


Figura 1.5: Confronto tra lo stopping power di differenti particelle cariche in acqua. È riportato separatamente (tratteggiato) il contributo dello stopping power nucleare S_{nucl} [19].

Mentre per lo stesso tipo di particella che attraversa materiali diversi vale la cosiddetta regola di Bragg-Kleeman:

$$\frac{R_1}{R_2} = \frac{\rho_2 \sqrt{A_1}}{\rho_1 \sqrt{A_2}} \quad (1.12)$$

Sperimentalmente, il range di un fascio può essere determinato inviando un fascio monoenergetico di particelle attraverso diversi spessori del materiale e si registra il rapporto tra particelle trasmesse e particelle incidenti. Un grafico tipico che mostra l'andamento di questo rapporto in funzione dello spessore attraversato è riportato in Fig. 1.6. Come si può notare dalla Fig. 1.6, per spessori piccoli, tutte le particelle sono in grado di attraversare il materiale. Non appena ci si trova in prossimità del range del fascio, il rapporto particelle trasmesse/incidenti crolla. Tuttavia la caduta non è istantanea, ma è caratterizzata da una pendenza. Questo effetto è dovuto al fatto che il rilascio di energia non è un fenomeno continuo, ma di natura statistica. Due particelle identiche, con la stessa energia iniziale, in generale non subiranno lo stesso numero di collisioni, quindi non perderanno energia nello stesso modo. Una misura eseguita su un campione di particelle identiche mostrerà quindi una distribuzione statistica del loro range intorno a un valore medio. Questo fenomeno è definito range straggling e la distribuzione può essere approssimata a una gaussiana [15], con deviazione standard relativa descritta da [20]:

$$\frac{\sigma_R}{R} = \frac{1}{\sqrt{M}} f\left(\frac{E_0}{Mc^2}\right) \quad (1.13)$$

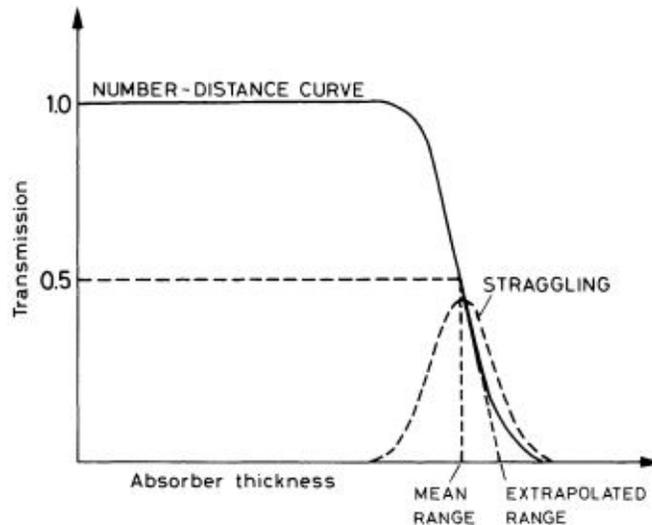


Figura 1.6: Frazione di particelle trasmesse in funzione dello spessore di materiale assorbente impiegato. La distribuzione del range è approssimativamente gaussiana [15].

dove f è una funzione che dipende debolmente dal mezzo attraversato dalla radiazione, di energia iniziale E_0 e massa M . Data la dipendenza da $\frac{1}{\sqrt{M}}$ si può subito notare come l'effetto di straggling diminuisca all'aumentare della massa del proiettile. Il valore medio della distribuzione è noto come range medio e corrisponde al 50% del fall-off rappresentato in Fig. 1.6. Questo punto corrisponde approssimativamente alla profondità in cui metà delle particelle del fascio iniziale si sono fermate. Tuttavia spesso è necessario conoscere il punto di fine corsa dell'intero fascio. È possibile risalire a questo valore prendendo la tangente alla curva rappresentata in Fig. 1.6 nel punto di range medio ed estrapolare a livello di trasmissione zero. Il valore di range così ottenuto prende il nome di range estrapolato. In Fig. 1.7 sono riportati gli andamenti del range medio per diversi tipi di particelle cariche pesanti, in funzione dell'energia cinetica iniziale.

1.1.2 Picco di Bragg

A velocità elevata lo stopping power per una particella carica pesante, è dominato dal fattore $\frac{1}{\beta^2}$ e il rilascio di energia è sostanzialmente uniforme. Con il diminuire della velocità della particella, come riportato in Fig. 1.4, aumenta la perdita di energia per unità di lunghezza. Di conseguenza la maggior parte

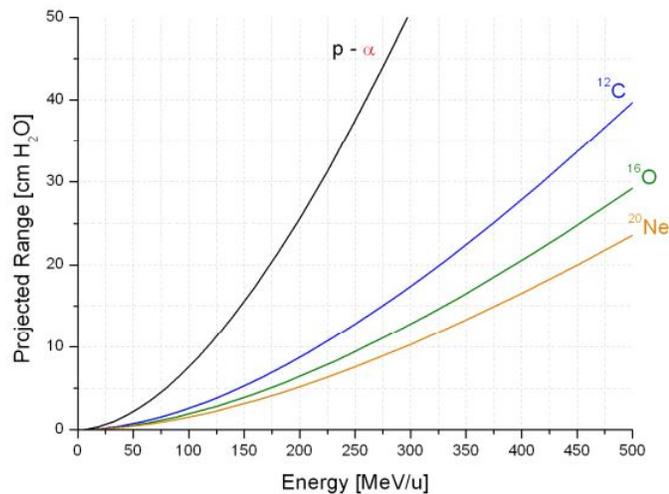


Figura 1.7: Andamento del range medio per particelle cariche pesanti in acqua in funzione dell'energia cinetica iniziale [19].

dell'energia verrà depositata a fine corsa risultando in un picco. L'andamento descritto è riportato in Fig. 1.8. Il picco di Bragg non è mai infinitamente stretto. Come accennato precedentemente, la perdita di energia nel mezzo è un processo stocastico e questo dà origine al fenomeno del range straggling che si riflette in un allargamento longitudinale del BP. In secondo luogo i fasci utilizzati in adroterapia, così come in generale fasci di particelle a una data energia, non sono mai perfettamente monoenergetici. A seconda dell'acceleratore utilizzato l'incertezza sull'energia può essere dell'ordine dell'1% [21]. Particelle di energia diversa hanno range diversi e questo si riflette in un ulteriore contributo all'allargamento del BP.

In PT, fasci di energia differente sono necessari per ottenere range diversi e di conseguenza posizioni del BP diverse. Fasci di diversa energia sono sfruttati per costruire lo Spread Out Bragg Peak (SOBP) mostrato in Fig. 1.9, e assicurare un rilascio di dose uniforme sul tumor volume da trattare.

1.1.3 Scattering multiplo

Oltre alle soft e hard collisions con elettroni atomici del mezzo, una particella proiettile carica che attraversa un materiale soffre anche, con probabilità minore, l'effetto dello scattering coulombiano con i nuclei del bersaglio. Lo scattering coulombiano devia le particelle dalla loro traiettoria iniziale ed è per questo il principale responsabile dell'allargamento laterale del fascio. La diver-

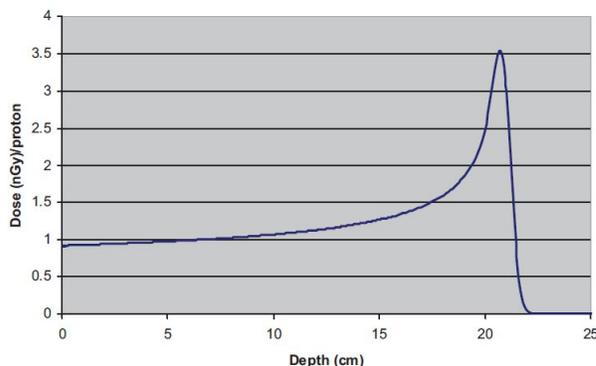


Figura 1.8: Curva di rilascio della dose in funzione della profondità per protoni di 177 MeV in acqua [21].

genza di un fascio di protoni perfettamente parallelo all'emissione è riportata in Fig. 1.10. A livello dell'interfaccia con il materiale da attraversare, il fascio ha una data larghezza, la quale aumenta leggermente con il penetrare del fascio in profondità. In particolare nella regione del BP l'effetto di scattering diventa più pronunciato risultando in una tipica forma a bulbo [21].

In linea di principio le interazioni coulombiane con i nuclei del bersaglio sono simili alle interazioni con gli elettroni. Dal momento che protoni, o ioni leggeri, e nuclei hanno lo stesso segno di carica, i proiettili risentono di una forza repulsiva che li devia dalla loro traiettoria iniziale. Tuttavia a differenza del caso delle interazioni con elettroni atomici, i nuclei hanno massa molto maggiore e possono deviare i proiettili di angoli più grandi. Nelle interazioni con elettroni atomici, infatti, i proiettili non solo perdono parte della loro energia, come già descritto, ma risentono anche di una leggera deviazione la quale, però, a causa della grande differenza in massa può essere ignorata. Inoltre, se la massa del proiettile è molto minore rispetto a quella del nucleo bersaglio, l'energia trasferita al mezzo durante la collisione è trascurabile.

Ignorando effetti di screening, la sezione d'urto differenziale per scattering coulombiano attraverso uno spessore sottile di materiale assorbente è descritta dalla formula di Rutherford:

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} = Z_p^2 Z_t^2 r_e^2 \frac{m_e^2 c^2}{4\beta^2 p^2 \sin^4\left(\frac{\theta}{2}\right)} \quad (1.14)$$

dove Z_t e Z_p sono rispettivamente il numero atomico del nucleo bersaglio e della particella proiettile, p è la quantità di moto della particella incidente e θ è l'angolo di scattering rispetto alla direzione iniziale del fascio. Data la dipendenza dall'inverso di $\sin^4\left(\frac{\theta}{2}\right)$, la maggior parte delle collisioni risulta in una deviazione di un piccolo angolo. Quando lo spessore aumenta, il numero di

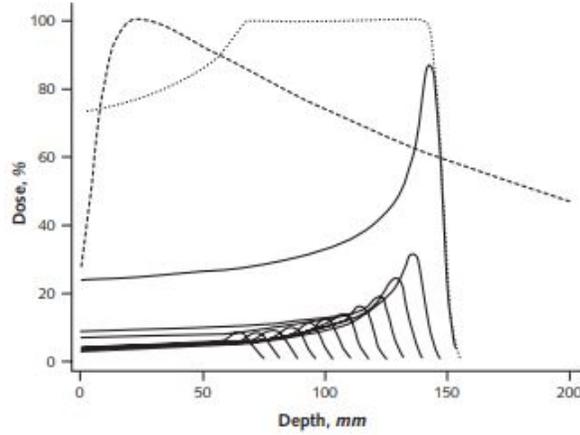


Figura 1.9: Curve di Bragg per fasci di diverse energie (linea continua) e il risultante SOBP (linea punteggiata). Nel grafico è riportata (tratteggiata) anche la curva di rilascio della dose per fotoni [22].

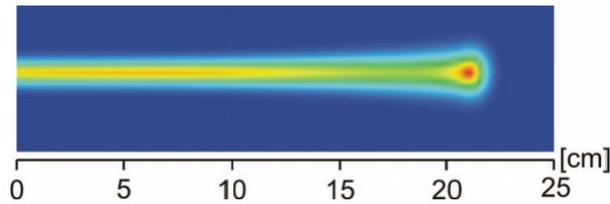


Figura 1.10: Sezione trasversale di un pencil beam di protoni 177 MeV che mette in evidenza la divergenza del fascio dovuta a effetti di multiplo scattering. [21]

interazioni diventa elevato e l'effetto cumulativo di queste piccole deviazioni causa una deviazione netta dalla direzione di incidenza. Per un BP depositato a 20 cm in acqua, la divergenza introdotta dallo scattering coulombiano multiplo è di circa 4 mm [21]. Per il teorema del limite centrale la distribuzione di probabilità dell'angolo di deflessione dalla traiettoria iniziale di una particella che attraversa un materiale assorbente è ben approssimabile a una gaussiana centrata attorno a $\theta = 0$. La curva è il risultato del contributo di tante collisioni casuali, ognuna che caratterizzata da un angolo di deviazione. La deviazione standard per questa distribuzione è data da [14]:

$$\theta_0 = \frac{14.1 \text{ MeV}}{\beta c p} Z_p \sqrt{\frac{L}{L_0}} \left[1 + 0.038 \ln \left(\frac{L}{L_0} \right) \right] \quad (1.15)$$

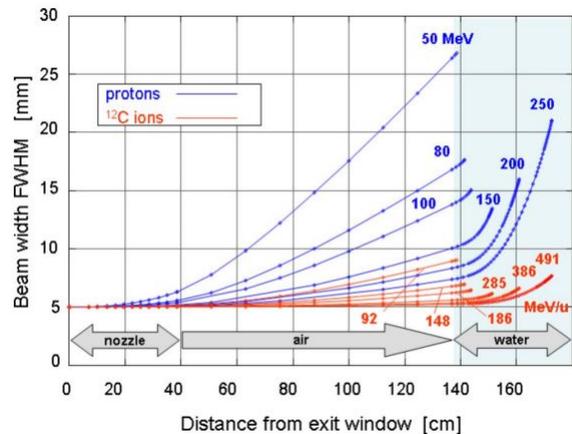


Figura 1.11: Allargamento laterale per fasci di protoni e ioni carbonio in acqua in funzione del livello di penetrazione raggiunto. [20].

Dove L è lo spessore del materiale attraversato dalla radiazione e L_0 è la lunghezza di radiazione.

In Fig. 1.11 sono mostrati gli allargamenti laterali per fasci di protoni e ioni carbonio. Come si nota dalla Fig. 1.11 la scarsa deflessione laterale di ioni leggeri che passano attraverso un materiale è particolarmente vantaggiosa rispetto a fasci di protoni ed è di rilevanza clinica per trattamenti in zone nei pressi di OAR. Tuttavia è bene ricordare che la deflessione laterale di fasci di protoni può essere sfruttata a proprio vantaggio. Questo effetto è infatti utilizzato nei piani di trattamento per assicurare una copertura completa di dose sul tumore.

1.1.4 Frammentazione nucleare

Le interazioni trattate sinora sono di natura elettromagnetica, come ad esempio il meccanismo di rilascio di energia di un fascio di adroni carichi nei tessuti di un paziente. Le reazioni nucleari, tuttavia, possono modificare l'effetto di queste interazioni in maniera non trascurabile. Fenomeni di frammentazione nucleare infatti, possono cambiare la natura della radiazione impiegata durante la terapia.

Per energie di centinaia di MeV/u possono verificarsi fenomeni di spallazione nucleare con conseguente disintegrazione del proiettile (per particelle con $A > 1$) e del nucleo bersaglio. Questo fenomeno può interferire con l'attenuazione del fascio primario andando a causare danno biologico su tessuti umani, fuori dal tumor volume.

Nel caso di fasci di protoni può avvenire solo la frammentazione del bersaglio,

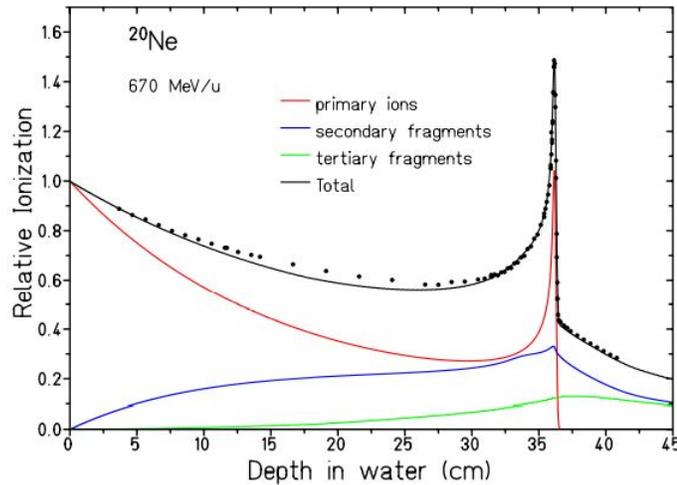


Figura 1.12: Curva di Bragg per ioni di ^{20}Ne $670\text{ MeV}/u$ in acqua. Nel grafico sono mostrati, oltre alla curva di Bragg complessiva (nero), i contributi al rilascio di dose da parte di particelle del fascio primario (rosso), frammenti secondari (blu) e terziari (verde) [20].

mentre per fasci di ioni leggeri sia il bersaglio che il proiettile possono frammentarsi. I frammenti del proiettile prodotti possono poi viaggiare e provocare ionizzazione oltre il BP del fascio primario formando una coda nella curva di rilascio della dose, come mostrato in Fig.1.12. L'effetto è tanto maggiore quanto più elevata è la massa dello ione del fascio, questo preclude dall'utilizzo clinico ioni con massa maggiore di ^{16}O .

Il processo di frammentazione nucleare può essere descritto dal modello abrasione - ablazione, riportato schematicamente in Fig.1.13. Nell'interazione nucleo-nucleo tra proiettile e bersaglio, vi è una prima fase di sovrapposizione parziale dei volumi nucleari coinvolti (fase di abrasione), la zona abrasa forma una regione detta fireball. Nel secondo step (ablazione) vi è una dispersione, detta evaporazione, dei nuclei coinvolti nel processo e una diseccitazione dei frammenti del proiettile e del target, attraverso emissione di particelle leggere e raggi- γ . I frammenti prodotti dal target possono emettere particelle in maniera isotropa, le quali hanno velocità molto minori rispetto ai frammenti del proiettile. Questi ultimi, più leggeri del proiettile stesso, sono emessi a piccoli angoli rispetto alla direzione di incidenza e, a seconda della massa e dell'energia, possono raggiungere range maggiori rispetto al proiettile.

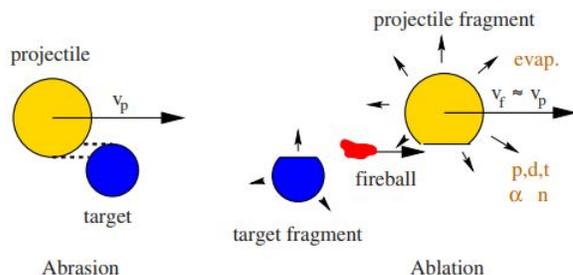


Figura 1.13: Illustrazione del modello abrasione-ablazione [20].

1.2 Radiobiologia

In questa sezione saranno descritte le quantità fondamentali della radiobiologia, ovvero il Linear Energy Transfer (LET) e la Relative Biological Effectiveness (RBE). Inoltre, poiché la capacità della radiazione nel contrastare un tumore è strettamente legata al danno biologico provocato alle cellule dei tessuti, verranno discussi i danni subiti dal DNA per effetto della radiazione.

1.2.1 Linear Energy Transfer

Nelle sezioni precedenti è stato introdotto il concetto di stopping power come perdita di energia $-\frac{dE}{dx}$ mentre, in ambito di radiobiologia si parla più spesso di Linear Energy Transfer (LET). Il LET è infatti definito come l'energia assorbita dal mezzo attraverso interazioni elettroniche per unità di lunghezza percorsa dalla radiazione:

$$LET_{\Delta} = -\frac{dE_{\Delta}}{dx} \quad (1.16)$$

Il LET è espresso in $keV/\mu m$ poiché descrive l'energia trasferita nei pressi della traccia del fascio primario, escludendo le interazioni che producono raggi- δ con energia maggiore di una certa soglia Δ . Nella zona del BP, è presente un valore di LET maggiore, o una maggiore densità di ionizzazione, piuttosto che nell'area del plateau della curva di Bragg. La densità di ionizzazione, quindi di elettroni secondari, aumenta con il numero atomico del proiettile. Il risultato è che il LET per ioni leggeri è maggiore rispetto a quello per protoni come mostrato in Fig. 1.14.

1.2.2 Danno biologico

Quando un fascio di radiazioni attraversa un materiale, se si parla di IR, è in grado di ionizzare gli atomi del mezzo. Effetti radiobiologici sono prodotti principalmente da elettroni secondari prodotti per ionizzazione. L'elevata

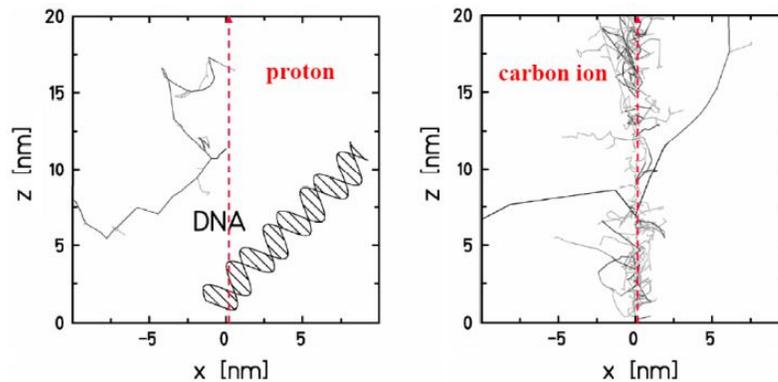


Figura 1.14: Struttura della traccia rilasciata da protoni e ioni carbonio in scala nanometrica a confronto con una rappresentazione schematica del DNA[23].

densità elettronica, e di conseguenza la densità di ionizzazione, è ciò che determina l'efficacia biologica di un fascio di particelle. Il bersaglio principale per la PT è il DNA all'interno del nucleo cellulare.

Nel processo di danneggiamento del DNA, la geometria della molecola riveste un ruolo chiave. La doppia elica del DNA infatti ha lunghezze dell'ordine dei metri, spessori del nanometro e si trova all'interno del nucleo ($\approx 5 - 10 \mu m$) della cellula. Il danno per ionizzazione può avvenire attraverso ionizzazione diretta, e quindi rottura dei legami dell'elica, ma anche attraverso ionizzazione delle circostanti molecole di acqua. L'acqua che ha subito un processo di ionizzazione si scinde in un gruppo ossidrilico (OH^-) e idrogeno (H^+). Il gruppo (OH^-) è un radicale libero che diffonde nei tessuti, è molto reattivo e contribuisce al danneggiamento del DNA [8]. Le conseguenze di questi danni possono essere: mutazioni geniche, alterazione della struttura chimica del DNA e aberrazioni cromosomiche. I principali danni al DNA sono schematizzati in Fig. 1.15.

Il DNA è protetto da un elaborato sistema di riparazione in modo da poter recuperare la sua funzionalità anche dopo danni a singola o doppia elica [23]. Tuttavia quando il DNA si trova esposto a dosi concentrate e molto elevate, le lesioni alla molecola sono concentrate in cluster e il sistema di riparazione fallisce nel ripristinare la cellula. Il DNA danneggiato innesca l'apoptosi, ovvero la morte programmata della cellula. La cellula è quindi in grado di riparare danni subiti per effetto delle radiazioni in tempi in scala di minuti/ore [8] e le cellule dei tessuti sani sono molto più efficienti in questo processo rispetto a quelle dei tessuti tumorali. Questa caratteristica è alla base dell'efficacia della radioterapia per la cura e il controllo dei tumori.

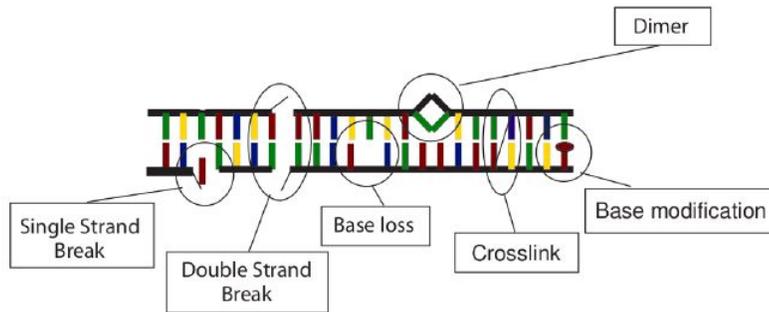


Figura 1.15: Tipi di danni causabili al DNA tramite interazione con IR [8].

1.2.3 Relative Biological Effectiveness

La quantità fisica che descrive l'effetto biologico causato dal passaggio di radiazioni attraverso i tessuti è il Relative Biological Effectiveness (RBE). L'RBE è definito come rapporto tra la una dose di riferimento D_{ref} , tipicamente dose di raggi-X o raggi- γ necessaria per ottenere uno specifico livello di danno biologico (es. morte cellulare al 50% per cellule irradiate in vitro) [21], e la dose necessaria alla radiazione interesse D_{ion} al fine di produrre lo stesso effetto:

$$RBE_{iso} = \frac{D_{ref}}{D_{ion}} \quad (1.17)$$

Per calcolare il valore di RBE occorre specificare, oltre al livello di danno biologico, anche il tipo di radiazione impiegata come riferimento. Maggiore l'RBE, maggiore è l'efficacia della radiazione nel provocare danno biologico, sempre rispetto alla radiazione impiegata come riferimento. Dall'equazione che definisce l'RBE risulta chiaro, infatti, che $RBE > 1$ implica che a parità di dose rilasciata, la radiazione in esame mostra una spiccata efficacia biologica rispetto a quella di riferimento.

Sperimentalmente il valore di RBE può essere stimato irradiando un campione di cellule in vitro e misurare, successivamente, la frazione di cellule sopravvissute. Nei protocolli standard per questo tipo di esperimento, sono da considerarsi sopravvissute le cellule che, dopo 1 – 2 settimane dall'irradiazione, hanno proliferato fino a raggiungere colonie con più di 50 individui. La frazione di sopravvissuti è data dalla normalizzazione sul numero di cellule iniziale [20]. Il metodo spesso utilizzato per parametrizzare la frazione di sopravvissuti S è attraverso il modello Lineare Quadratico (LQ), il quale prevede che alla sopravvivenza cellulare concorrano due componenti, una lineare e una quadratica relativi alla dose [20]:

$$S(D) = e^{(-\alpha D - \beta D^2)} \quad (1.18)$$

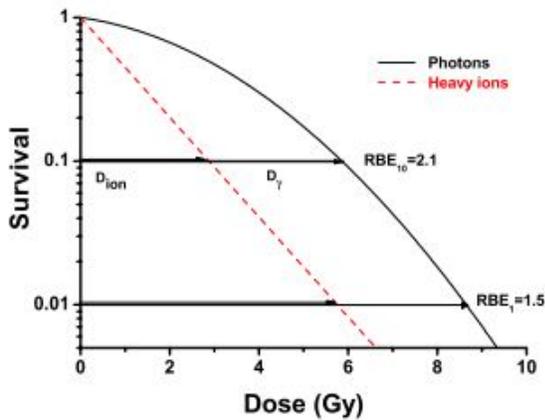


Figura 1.16: Curve di sopravvivenza per fotoni (blu) e ioni (rosso). Determinazione dell'RBE per ioni pesanti con soglia di sopravvivenza al 10% e 1% come danno biologico di riferimento. [20]

D è la dose assorbita, mentre α e β sono parametri empirici. Nonostante il modello LQ si riveli piuttosto accurato, una teoria universale sui meccanismi di morte cellulare in seguito all'esposizione a radiazioni non esiste ancora. In Fig.1.16 si mostra la determinazione dell'RBE a partire da curve di sopravvivenza derivate da irraggiamento con fasci di X e ioni pesanti. Il danno biologico di riferimento è stato fissato alle soglie di 10% e 1% di sopravvivenza cellulare.

L'RBE dipende da diversi parametri. In primo luogo l'effetto biologico di riferimento per il calcolo della dose, il tipo di cellule e l'ambiente in cui si trovano i tessuti irradiati. Di conseguenza l'RBE misurato per cellule in vitro sarà diverso da quello riscontrato durante l'erogazione della terapia. Tuttavia è generalmente vero che l'RBE aumenta all'aumentare del LET e di conseguenza l'RBE al BP sarà maggiore di quello al plateau della curva di Bragg. In particolare è dal punto di vista dell'RBE che terapie con protoni o ^{12}C , ad esempio, differiscono significativamente. Mentre per protoni un valore complessivo di 1.1 per l'RBE si dimostra essere clinicamente una soluzione ragionevole, nel caso di ioni carbonio, dove l'RBE varia da circa 1 nella zona del plateau fino a 3 o 4 al BP, non è così [21]. Date queste differenze nell'RBE in funzione del LET, risulta necessario incorporare la crescita improvvisa dell'RBE al BP nella pianificazione dei trattamenti, in modo da modificare la curva complessiva dose-profondità al fine di ottenere un'omogeneità per quanto riguarda il danno biologico sul tumor volume.

L'RBE, inoltre, come mostrato in Fig.1.17, aumenta al crescere del LET fino a un massimo. Il valore di LET corrispondente a tale massimo dipende dalla natura

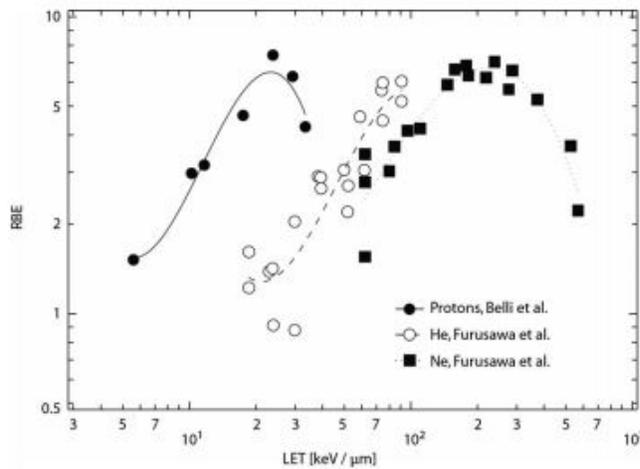


Figura 1.17: Andamento dell'RBE per diversi tipi di particelle in funzione del LET [20].

della radiazione. Il valore massimo di RBE si ottiene quando la distanza media tra due ionizzazioni successive coincide con il diametro della doppia elica del DNA (≈ 2 nm). L'andamento delle curve in Fig. 1.17 è caratteristico per ogni specie. Dal momento che, a parità di energia iniziale, per ottenere lo stesso LET per protoni sono necessari una quantità inferiore di ioni leggeri e questo si riflette in un minore dell'RBE a parità di LET.

1.2.4 Processi biologici e Oxygen Enhancement Ratio

La progressione del ciclo cellulare è vitale per la crescita e la sopravvivenza dell'organismo. Il ciclo cellulare passa attraverso due fasi principali: mitosi (fase M) e sintesi del DNA (fase S). Queste sono intervallate dalla fase G_1 , pre divisione cellulare, e G_2 durante la quale la cellula si prepara alla mitosi. La fase G_0 è il periodo di normale attività della cellula. Le varie fasi del ciclo sono riportate in Fig.1.18. La durata media del ciclo cellulare è di circa 16h. Questo lasso di tempo è inferiore per cellule tumorali. Le cellule mostrano una radiosensibilità maggiore durante le fasi M e G_2 , data la presenza di un patrimonio genetico doppio, e una resistenza più spiccata nella fase S del ciclo cellulare. Dopo la somministrazione della terapia, le cellule possono trovarsi in fasi diverse del ciclo cellulare. Tra i vantaggi del frazionamento della radioterapia vi è la possibilità di intercettare la fase sensibile del ciclo cellulare, in modo da incrementare l'efficacia biologica delle radiazioni. Con il proseguimento della terapia, i danni al DNA possono ritardare progressivamente la fase G_1 , S e G_2

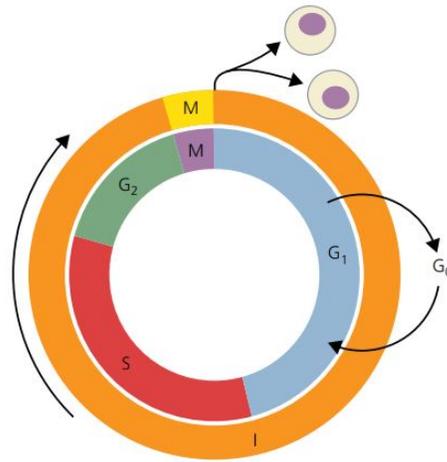


Figura 1.18: Ciclo cellulare[24].

del ciclo. Questo intervallo di tempo è sfruttato dalle cellule per riparare i danni subiti [24].

L'effetto della radiazione, inoltre, dipende fortemente dall'ossigenazione delle cellule: cellule ipossiche mostrano una radioresistenza maggiore rispetto ai tessuti aerobici. Quando i tumori crescono in volume, nuovi vasi sanguigni vengono costruiti per nutrire il tessuto tumorale e rifornire di ossigeno le sue cellule. Spesso questi vasi non raggiungono la stessa efficienza dei corrispondenti in tessuti sani. Il risultato è un livello di ossigeno inferiore rispetto a quello presente nei tessuti sani. Specialmente in tumori di grandi dimensioni la presenza di regioni ipossiche è frequente. È noto che condizioni di ipossia provocano una maggiore radioresistenza, tuttavia non è ancora presente una descrizione esaustiva del fenomeno.

L'effetto della mancanza di ossigeno è quantificato dall'Oxygen Enhancement Ratio (OER) definito da [20]:

$$OER = \frac{D_{Ipossico}}{D_{Aerobico}} \quad (1.19)$$

dove $D_{Ipossico}$ e $D_{Aerobico}$ sono le dosi necessarie per causare lo stesso effetto biologico rispettivamente in situazioni di carenza e normale concentrazione di ossigeno. Tipicamente il valore di OER è tra 2 e 3 per radiazioni a basso LET, ed è significativamente ridotto per PT con ioni.

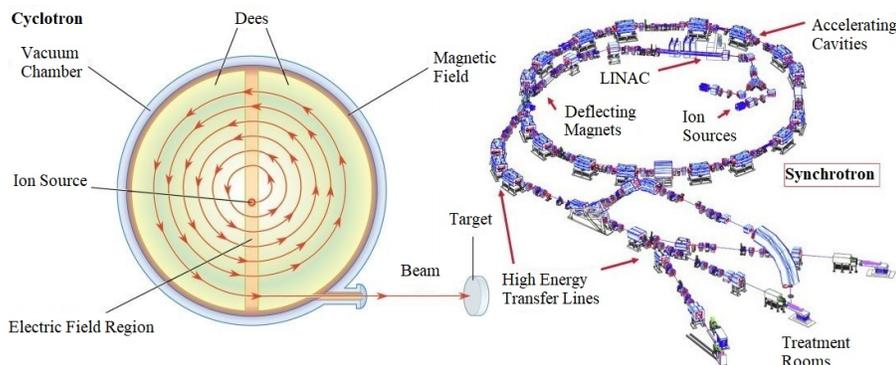


Figura 1.19: Rappresentazione schematica per ciclotrone (sinistra [25]) e sincrotrone (destra [26]). In particolare lo schema del sincrotrone è riferito al modello del CNAO, Pavia.

1.3 Trattamento

Al fine di garantire l'efficacia della terapia, la PT, così come la radioterapia convenzionale, necessita dello sviluppo di un piano di trattamento che stabilisca la quantità, i modi e i tempi di erogazione della dose necessaria per il controllo e la cura del tumore.

Questa sezione descrive brevemente l'architettura degli acceleratori, l'organizzazione della sala di trattamento e la pianificazione del trattamento per adroterapia.

1.3.1 Acceleratori e sale di trattamento per adroterapia

In adroterapia la produzione di fasci di particelle a una data energia è affidata ad acceleratori di particelle. Tuttavia, a differenza delle macchine impiegate per scopi di ricerca, il design delle attrezzature mediche deve garantire un'elevata affidabilità durante il funzionamento e grande precisione nel controllo dei fasci: condizioni chiave per operare trattamenti in sicurezza.

Acceleratori comunemente impiegati in PT sono ciclotroni e sincrotroni, rappresentati schematicamente in Fig. 1.19. La scelta del tipo di acceleratore da utilizzare, ciclotrone o sincrotrone, dipende dalle caratteristiche stesse delle macchine. I ciclotroni, ad esempio, non permettono una variazione di energia del fascio se non per mezzo di assorbitori passivi interposti alla sua traiettoria. Per quanto riguarda i sincrotroni, essi permettono di ottenere rapide variazioni di energia, tuttavia necessitano di un iniettore e un sistema di estrazione. L'iniettore per sincrotroni è un Linear Accelerator (LINAC), che porta le particelle a un'energia sufficiente da potersi muovere nell'orbita descritta dal sincrotrone.

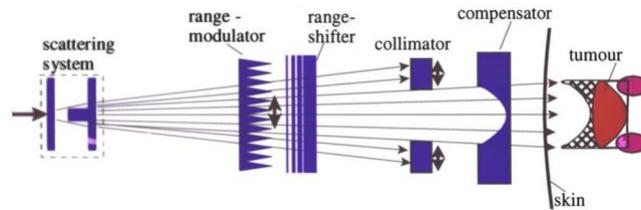


Figura 1.20: Rappresentazione del meccanismo di passive scanning per fasci PT. Il fascio iniziale viene adattato al tumor volume per mezzo di elementi di controllo interposti alla sua traiettoria [20].

ne. Attualmente quasi tutti i centri, operativi o in costruzione, che impiegano ioni leggeri per PT utilizzano sincrotroni [20].

Dopo essere stato portato all'energia prevista per la terapia, il fascio viene trasportato nella zona adibita al trattamento e irraggia il paziente. Al fine di ricoprire in modo omogeneo con la dose desiderata la zona che ospita il tumore, si utilizzano due principali strategie di controllo e modulazione del fascio: passive scanning, nel caso di ciclotroni, e active scanning, nel caso di sincrotroni. Nel primo caso, rappresentato in Fig. 1.20, il fascio di particelle è adattato tridimensionalmente al tumor volume per mezzo di elementi passivi interposti alla sua traiettoria. In particolare il fascio viene inizialmente allargato per mezzo di uno scatteratore e modulatori di range permettono al fascio di ricoprire l'intero volume da trattare, successivamente la radiazione non necessaria alla terapia viene eliminata per mezzo di collimatori, infine un compensatore modula l'energia del fascio nelle diverse regioni della sezione creata inizialmente dallo scatteratore. Uno dei maggiori limiti del passive scanning è la larghezza fissa dello SOBP, la quale potrebbe causare rilasci di dose fuori dal tumor volume. Questa limitazione può essere in parte risolta dividendo in sezioni di un dato spessore il tumore e irradiando di conseguenza con uno SOBP di larghezza inferiore[20]. In questo caso è possibile modificare lo SOBP ma solo tra layer distinti.

Nel secondo caso il bersaglio viene suddiviso in elementi di volume (voxels) e viene utilizzato un pencil beam per rilasciare uno specifico valore di dose su ogni voxel. Lo scanning e l'irraggiamento dei singoli voxels prende il nome di pencil beam scanning (PBS). A questo scopo l'energia iniziale dei pencil beam può essere opportunamente regolata, mentre il direzionamento del fascio è gestito da campi magnetici, come rappresentato schematicamente in Fig. 1.21. In questo modo, il sistema di active scanning si rivela adatto per rilasciare distribuzioni uniformi di dose anche in tumori con geometrie complesse.

Durante il trattamento con adroterapia, il paziente viene posizionato supino, ovvero nella stessa posizione utilizzata per i metodi di imaging diagnostico

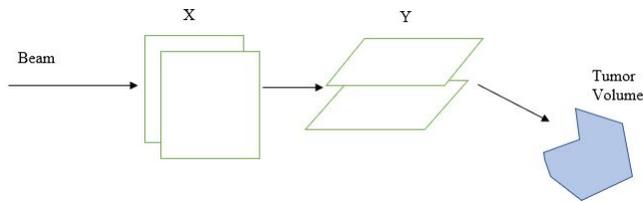


Figura 1.21: Rappresentazione del meccanismo di active scanning per fasci PT. Il fascio viene deviato da campi magnetici per rilasciare dose nel voxel designato.

come, ad esempio, la Tomografia Computerizzata (CT) o la risonanza magnetica (Magnetic Resonance Imaging, MRI). Così facendo, lo spostamento interno degli organi risulta minimizzato rispetto a quello riportato nelle immagini. Il fascio può essere emesso da un supporto rotante, gantry, che, in combinazione con la rotazione del lettino del paziente, copre un angolo di 360° . È quindi in grado di erogare fasci ad ogni angolo. Tuttavia non tutti i centri dispongono di un gantry, soprattutto nel caso degli ioni perché, essendo il gantry una struttura complessa e di grandi dimensioni, questo richiederebbe uno sforzo ingegneristico considerevole. Per permettere al fascio di essere inviato da diverse angolazioni e di essere comunque in grado di raggiungere la zona designata che ospita il tumore, alcuni centri, come il CNAO (Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica) di Pavia, hanno implementato un lettino che dispone di sei gradi di libertà di movimento.

1.3.2 Piano di Trattamento

La pianificazione di una radioterapia, ovvero l'individuazione del tumor volume, il calcolo della distribuzione di dose da impartire ai tessuti e le modalità di somministrazione sono descritte dal TPS. Per ogni forma di radioterapia, sia essa con fotoni o particelle cariche pesanti, è necessario anzitutto delineare il volume del tumore attraverso i metodi di imaging diagnostico in vigore come la CT. Una CT fornisce una mappa 3D del paziente contenente informazioni quantitative circa il posizionamento delle strutture anatomiche oltre al relativo coefficiente di attenuazione lineare. Tutto ciò attraverso la misura del grado di attenuazione di fasci di fotoni, con risoluzioni tipiche dei pixel da 1 a 3 mm [20]. I pixel value sono quantificati in Hounsfield Units:

$$HU = 1000 \frac{(\mu_x - \mu_w)}{\mu_w} \quad (1.20)$$

dove μ_x è il coefficiente di attenuazione lineare del tessuto e μ_w dell'acqua per fotoni. Questo permette di stimare correttamente la dose e l'energia necessaria

del fascio per raggiungere il tumore. Il calcolo della dose rilasciata all'interno del paziente è soggetto a tolleranze massime del 5% [27]. In particolare nel caso dell'adroterapia, dove le particelle impiegate hanno range finito e rilascio della dose massimo a fine corsa, il raggiungimento di una buona corrispondenza tra i risultati della terapia e le previsioni del TPS è fondamentale al fine di non provocare danni permanenti a tessuti sani.

Capitolo 2

Range Monitoring

Nel capitolo precedente sono stati presentati i principi fisici che regolano le interazioni di particelle cariche pesanti con la materia. La particolare distribuzione della dose descritta dalla curva di Bragg in Fig.1.8 è ciò che caratterizza l'adroterapia come tecnica radioterapica. La PT è pertanto un metodo di trattamento spazialmente molto localizzato soprattutto nel caso di erogazione tramite active scanning, sezione 1.3.1, dove un sistema di PBS sonda l'intero tumor volume. L'elevato valore di dose rilasciato in corrispondenza del BP ha una grande efficacia nella distruzione di cellule tumorali e, allo stesso tempo, il range finito delle particelle permette di risparmiare i tessuti sani. A questo fine è necessario che il rilascio della dose avvenga in modo spazialmente conforme al tumor volume, ovvero il range dei fasci PT dev'essere calibrato con precisione nel TPS. Tuttavia l'accuratezza di questa predizione è affetta da diverse fonti di errore tra cui la conversione delle mappe CT in densità dei tessuti per il calcolo dello stopping power delle particelle cariche del fascio e movimenti interni degli organi del paziente durante la terapia. Queste e altre incertezze stabiliscono la necessità di introdurre margini di sicurezza intorno al tumore più o meno ampi a seconda dell'influenza delle varie sorgenti di errore.

Con margini di sicurezza si intende l'estensione intenzionale dell'area da trattare, con conseguente sovradosaggio del bersaglio e di tessuti sani circostanti. In questo modo però si è certi di coprire una zona che contenga il tumor volume insieme a tutte le incertezze nella sua determinazione. La determinazione dei margini di sicurezza è specifica per ogni paziente e per le incertezze stimate durante la pianificazione del TPS, solitamente i valori utilizzati prevedono l'estensione dei margini non oltre il 3.5% del range del fascio ± 3 mm [28].

Per sfruttare senza compromessi tutti i vantaggi dell'adroterapia e aumentare i casi in cui la PT può essere impiegata, è necessario ridurre al minimo i margini di sicurezza, soprattutto per aumentare la qualità di trattamenti in cui

il tumore è posto vicino a OAR, o nel caso dei pazienti pediatrici con lunga aspettazione di vita, al fine di prevenire l'insorgenza di tumori secondari dovuti alla deposizione di dose nei tessuti sani. La riduzione può essere effettuata tramite stime sempre più accurate del range del fascio all'interno del paziente durante lo sviluppo del TPS. Nonostante le stime possano essere teoricamente accurate, per evitare imprevisti durante l'erogazione della terapia e per verificare la validità stessa del modello costruito dal TPS è necessario monitorare il fascio attraverso tecniche di range monitoring. A differenza della radioterapia convenzionale, dove la radiazione esce attenuata dal corpo del paziente, in PT il fascio primario termina la sua corsa all'interno del paziente stesso e non può fornire informazioni sulla quantità di dose rilasciata. Tuttavia diversi tipi di prodotti secondari (radiazione β e fotoni prompt ad esempio) vengono emessi in seguito alle interazioni del fascio primario con i nuclei del bersaglio e mostrano una correlazione con il range. Idealmente un sistema di range monitoring dovrebbe operare tridimensionalmente e in tempo reale, on-line, così da essere in grado di fermare l'irraggiamento in caso si verificassero delle deviazioni dal TPS. In alternativa, possono essere impiegati metodi di monitoraggio off-line dopo aver completato la seduta di adroterapia ed eventualmente può essere elaborata una strategia correttiva per la frazione di dose seguente.

Lo sviluppo di un sistema per la rivelazione di prodotti secondari impiegato per range monitoring deve soddisfare una serie di requisiti: il dispositivo non deve interferire né con il fascio di adroni, né con il posizionamento del paziente, deve essere ospitabile in sala di trattamento rispettando i protocolli di sicurezza ed essere eventualmente posizionabile sul gantry, il monitoraggio del range non deve eccedere il tempo di permanenza del paziente in sala di trattamento e non deve influenzare il piano di trattamento così come la quantità di dose prescritta al paziente [29].

La riduzione dei margini di sicurezza avrebbe quindi l'evidente vantaggio di concentrare il rilascio di dose solo sul tumore e ridurre il più possibile dose rilasciata intorno al tumore ai tessuti sani. Tuttavia è necessario ricordare che una sottostima dei margini di sicurezza, soprattutto in adroterapia, potrebbe spostare il punto di maggiore rilascio della dose fuori dal tumor volume e danneggiare una zona sana. Questo stabilisce la necessità investire nello sviluppo per tecniche di range monitoring.

2.1 Incertezze sul Range

Tra le diverse fonti di errore che possono influenzare la posizione del BP all'interno del paziente, è possibile individuare delle sorgenti che interferiscono sistematicamente nella sua determinazione. Errori sistematici possono essere generati da [8]:

- Risoluzione finita delle immagini CT.
- Conoscenza approssimata della composizione dei tessuti biologici del paziente.
- Conversione delle HU ricavate dalla CT in mappe di stopping power
- Effetto di scattering multiplo e divergenza laterale del fascio (Fig1.10).
- Posizionamento del paziente.
- Cambiamenti morfologici nell'anatomia del paziente successivi alla cattura delle immagini CT.

Altre incertezze sono, invece, di natura stocastica:

- Incertezze sull'energia e riproducibilità del fascio.

Alla base della costruzione del TPS e del calcolo del range c'è l'imaging CT. Di conseguenza un primo limite sulla stima del range è introdotto dall'accuratezza della procedura di imaging: ad esempio la risoluzione e il rumore presente nell'immagine influiscono direttamente sul calcolo della posizione del BP. Inoltre prima del calcolo del range del fascio i valori dei pixel espressi in termini di HU in immagini CT devono essere convertiti in equivalenti mappe di stopping power. Curve di calibrazione di questo tipo sono state ricavate per mezzo di algoritmi di conversione [30]. Tuttavia, non solo le curve stesse sono affette da errori nella loro determinazione, ma la conversione stessa dipende dalla composizione chimica del tessuto, oltre che dal valore di HU. Di conseguenza, a parità di HU, è possibile che tessuti diversi mostrino diversi valori di stopping power.

Per una CT sviluppata per il TPS, gli errori dovuti a questa conversione ammontano a $\pm 1.1\%$ del range del fascio per tessuti molli e a $\pm 1.8\%$ per tessuti ossei. In generale si stima che gli errori complessivi derivanti dalla procedura di CT ammontano a circa il 3% [31]. Le incertezze legate alle acquisizioni CT, come già accennato, sono di natura sistematica. Il TPS si fonda, quindi, sul principio che le incertezze legate all'acquisizione di immagini rimangano costanti durante tutta la somministrazione della terapia, di conseguenza si basa su una singola acquisizione CT.

Errori introdotti dal posizionamento, inoltre, risultano rilevanti soprattutto nel caso di grande eterogeneità dei tessuti da attraversare. Invece per quanto concerne gli effetti di natura stocastica, ciò che influisce maggiormente sul range è l'incertezza legata all'energia e alla riproducibilità del fascio. L'ordine di grandezza degli effetti legati alla produzione del fascio sono tipicamente inferiori all'1%[31]. Dopo aver riconosciuto le possibili fonti di errore, è possibile stimarne e quantificarne l'effetto e adattare di conseguenza i margini di sicurezza

durante la costruzione del TPS. La tabella Tab.2.1 riporta le principali sorgenti di incertezza e una stima della loro influenza sulla determinazione del range. I risultati sono stati ricavati per mezzo di una simulazione Monte Carlo per fasci di protoni su bersagli immobili.

Sorgenti di errore	Incertezza sul range
<i>Indipendenti dal calcolo della dose</i>	
<i>Incertezza per misure di collaudo in acqua</i>	$\pm 0.3 \text{ mm}$
<i>Struttura del compensatore (per passive scanning)</i>	$\pm 0.2 \text{ mm}$
<i>Riproducibilità del fascio</i>	$\pm 0.2 \text{ mm}$
<i>Posizionamento del paziente</i>	$\pm 0.7 \text{ mm}$
<i>Dipendenti dal calcolo della dose</i>	
<i>Immagini e calibrazione CT</i>	$\pm 0.5\%$
<i>Conversione da HU a stopping power</i>	$\pm 0.2\%$
<i>Risoluzione pixel CT</i>	$\pm 0.3\%$
<i>Potenziale medio di eccitazione I</i>	$\pm 1.5\%$
<i>Disomogeneità dei tessuti</i>	$\pm 0.1\%$

Tabella 2.1: Sorgenti di errore e relative incertezze sul range calcolati per fasci di protoni attraverso simulazioni Monte Carlo. Le incertezze dipendenti dall'energia sono riportate in % [32].

2.2 Tecniche di Range-Monitoring: Stato dell'Arte

In virtù delle caratteristiche curve di rilascio della dose, i fasci di PT terminano la loro corsa all'interno del corpo del paziente. Questo stabilisce che ogni tecnica non invasiva per il monitoraggio del range debba affidarsi a qualcosa di diverso rispetto al fascio primario. I segnali generati dalle interazioni della radiazione principale sono in grado di emergere dal corpo del paziente trasportando informazioni sulla posizione del BP. Le tecniche di range monitoring, ad oggi impiegate, si basano sulla rilevazione di elementi secondari prodotti dalle interazioni nucleari del fascio principale [29]. Diversi tipi di prodotti secondari risultano utilizzabili per la stima del range del fascio di particelle emesso [14]:

- Emettitori β^+ : tra i frammenti secondari prodotti per interazioni nucleari con il fascio primario, vi sono frammenti emettitori di radiazione β^+ . In funzione del tempo di vita medio, questi frammenti emettono, con una certa latenza rispetto alla produzione, un positrone e^+ , il quale dopo aver percorso una distanza dell'ordine $\sim \text{mm}$, si annichilisce con un elet-

trone del materiale in due fotoni γ di pari energia: 511 keV. Questi fotoni possono essere misurati attraverso rivelatori PET, trattati nella sezione seguente.

- Prompt Gamma: interazioni nucleari possono causare la transizione dei nuclei bersaglio a uno stato eccitato, con conseguente diseccitazione ed emissione di fotoni ai quali ci si riferisce con il nome di Prompt Gamma (PG). Le energie dei PG emessi spaziano entro l'intervallo $[0, 10]$ MeV.
- Frammenti carichi: frammenti del nucleo delle particelle proiettile possono essere emessi durante processi di interazione nucleare dei primari del fascio. Le particelle secondarie prodotte sono caratterizzate da uno spettro energetico che può raggiungere energie cinetiche maggiori di quelle del fascio per frammenti leggeri e sono emessi con probabilità decrescente all'aumentare dell'angolo rispetto alla direzione del fascio.

In questa sezione verranno affrontate le principali tecniche di range monitoring basate sulla rivelazione degli elementi secondari prodotti dalle interazioni del fascio adroterapico.

2.2.1 Positron Emission Tomography

La Positron Emission Tomography (PET) è stata la prima tecnica impiegata nell'ambito del range monitoring in PT a mostrare risultati concreti in sala di trattamento [29]. Il principio fisico alla base della PET è l'annichilazione simultanea di un positrone e un elettrone, con successiva emissione e rivelazione, di due fotoni a 511 keV emessi in direzione opposta. A differenza della PET come tecnica diagnostica, le sorgenti di positroni sono emettitori β^+ instabili prodotti dalle interazioni nucleari del fascio di particelle utilizzato in terapia. Il processo di decadimento è descritto da:



dove X è il nucleo padre, instabile, e Y è il nucleo figlio risultante. La PET misura la distribuzione di attività β^+ indotta dal passaggio del fascio PT. In Fig.2.1 viene mostrata la correlazione tra il profilo di dose rilasciato in funzione della profondità raggiunta e l'attività β^+ successiva al passaggio di fasci di protoni (sinistra) e ioni carbonio (destra) all'interno di un bersaglio che approssima la composizione dei tessuti umani, PMMA.

L'attività β^+ indotta dal passaggio di protoni è generata esclusivamente dall'attivazione dei nuclei bersaglio, mentre per trattamenti con ioni carbonio, e in generale con ioni leggeri, vi è un contributo aggiuntivo derivante dai nuclei instabili generati dalla frammentazione del proiettile. Il risultato, in questo secondo caso, è una distribuzione di fotoni 511 keV rivelati più piccata nei pressi

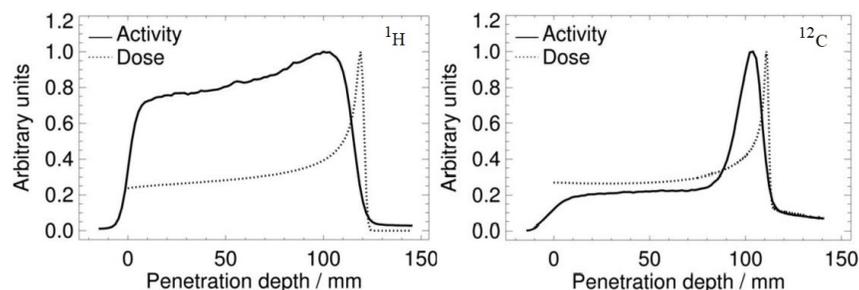


Figura 2.1: Confronto tra i profili di dose rilasciata (linea punteggiata) in PMMA da fasci di protoni 140 MeV (sinistra) e ioni carbonio 260 MeV/u (destra) e l'attività β^+ (linea continua) ottenuta dal passaggio della radiazione [20].

del BP.

Il range monitoring attraverso l'uso della PET, al fine di massimizzare i risultati e la qualità dell'immagine prodotta, dovrebbe iniziare durante il trattamento e proseguire per alcuni minuti dopo il termine. Questo permette di ottenere una statistica elevata e, di conseguenza, un'immagine precisa e definita. Inoltre, seguendo questo approccio, risulterebbe minimo anche l'effetto di washout metabolico dei nuclidi radioattivi [28]. Tuttavia il monitoraggio on-line per mezzo della PET come accennato necessita di un tempo di misura maggiore rispetto alla permanenza prevista del paziente in sala di trattamento. Questo è dovuto al delay causato dai tempi di decadimento finiti dei nuclidi radioattivi prodotti durante la somministrazione della dose. Per gli elementi più diffusi nei tessuti umani che dispongono di un isotopo radioattivo che decade β^+ i tempi di vita medi e la frazione di radiazione β^+ sul totale emesso nei processi di decadimento contemplati dall'elemento, vale a dire il radiation yield per positroni, sono riportati in Tab.2.2.

Nucleo	τ [min]	Radiation Yield %
^{11}C	20.4	99
^{13}N	9.96	100
^{18}F	110.00	97
^{15}O	2.04	99.9

Tabella 2.2: Tempi di vita medi e radiation yield percentuali per gli emettitori β^+ maggiormente diffusi nei tessuti biologici. Adattato da [33].

Tempi di permanenza in sala di trattamento oltre la durata della terapia prevista dal TPS potrebbero compromettere l'efficienza della struttura andando a ridurre il numero di pazienti ricevibili giornalmente.

L'alternativa è quella di optare per un monitoraggio tramite PET off-line, ovvero situato in una zona diversa dalla sala in cui viene somministrata la dose. Questo metodo però soffre in modo sostanziale della perdita di statistica e del conseguente disturbo nella correlazione spaziale dello spettro di emissione con la curva di rilascio della dose che si genera a causa, principalmente, dei processi di washout metabolico operati dalla circolazione sanguigna. A causa della minore statistica disponibile, le acquisizioni effettuate attraverso monitoring off-line, a seconda del ritardo tra irraggiamento e imaging, possono richiedere fino a 30 minuti di esposizione dei detector[28] al fine di accumulare un campione significativo di rilevazioni. Nonostante questo tipo di complicazioni, uno dei maggiori vantaggi dell'imaging PET, ed il principale motivo dietro il suo funzionamento, è la grande quantità di atomi a basso Z che compongono i tessuti biologici che dispongono di varianti instabili che decadono per emissione di positroni secondo il processo descritto da 2.1.

Il rivelatore impiegato per compiere imaging PET, sia per fini diagnostici che di range monitoring in PT, possiede una struttura ad anelli, i quali possono essere continui o interrotti. Ciascun anello contiene una serie di detector di piccole dimensioni. L'unità standard che costituisce l'anello del rivelatore PET è composta da un cristallo scintillante e una serie di fotomoltiplicatori finalizzati all'amplificazione del segnale catturato durante il processo di imaging.

Se due unità dell'anello situate in posizioni opposte rispetto al processo di annichilazione registrano l'impatto di due fotoni contemporaneamente, poiché idealmente il processo di annichilazione emette due fotoni 511 keV in versi opposti lungo una traiettoria rettilinea, la reazione stessa avviene sulla linea immaginaria che collega i detector dell'anello chiamata linea di risposta (LOR) [33]. La struttura ad anelli del rivelatore PET e la LOR sono rappresentate in Fig.2.2.

Tuttavia può capitare che fotoni generati simultaneamente da processi di annichilazione in diversi punti del tessuto colpito dalla radiazione raggiungano il rivelatore allo stesso istante. I fotoni rivelati, pur essendo stati generati da processi di annichilazione distinti, vengono erroneamente interpretati come derivanti dalla medesima reazione posizionata lungo la LOR che collega le rivelazioni.

L'identificazione del sito che ospita la reazione di annichilazione è soggetta ad altre fonti di errore. In primo luogo i fotoni generati dall'annichilazione di e^+ possono subire processi di scattering, i quali hanno la diretta conseguenza di deviare la particella dalla traiettoria originale. In questo modo la LOR che collega i detector attivi non risulta coincidere con la traiettoria dei fotoni alla generazione e di conseguenza porta ad errori sulla determinazione dell'area di annichilazione. Inoltre la risoluzione del processo di imaging PET decresce in prossimità della zona periferica, rispetto al paziente, dell'anello PET. Questo

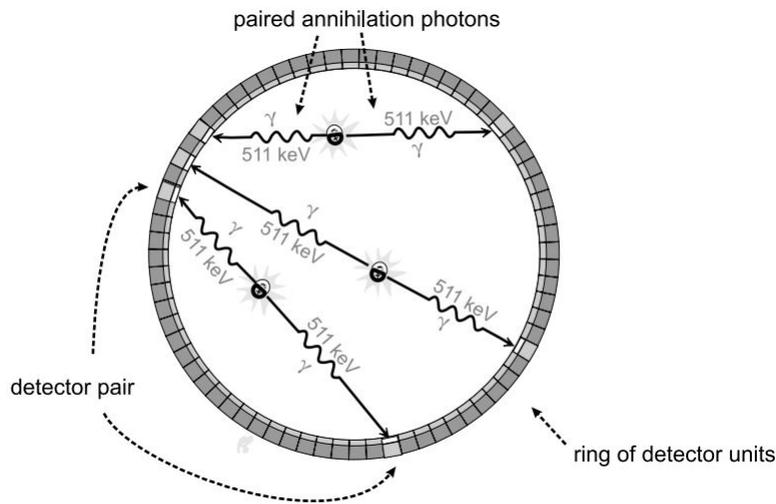


Figura 2.2: Rappresentazione schematica del sistema di rivelazione per imaging PET [33].

perché processi di annichilazione situati in questa zona possono generare fotoni che intercettano l'anello PET in più di un rivelatore per fotone. Poiché i detector rivelano il fotone, ma non la profondità a cui interagisce con lo scintillatore, vi sono delle ambiguità nella determinazione della LOR a causa della molteplicità dei detector attivati, e quindi nella ricostruzione del processo di annichilazione. Questo è noto come effetto parallasse. Questo secondo effetto, a differenza del primo è riducibile aumentando le dimensioni del diametro dell'anello di detector per fotoni. Maggiore il diametro dell'anello, minore sarà l'effetto parallasse riscontrato, poiché i fotoni attraverseranno i detector con una minore inclinazione [33]. Una descrizione schematica dell'effetto parallasse per imaging PET e il vantaggio di un anello di rivelatori di diametro maggiore è rappresentato in Fig. 2.3.

Oltre ai rivelatori con struttura ad anelli, per operare imaging PET con finalità diagnostiche e di range monitoring, sono utilizzabili anche rivelatori planari situati lungo una stessa direzione, ma in posizioni opposte rispetto al paziente che sfruttano lo stesso principio di funzionamento: rivelare fotoni in coincidenza prodotti da reazioni di annichilazione. In particolare questa configurazione di rivelatori è stata utilizzata al CNAO di Pavia dove è attualmente in corso un trial clinico con teste PET di questo tipo sviluppate all'interno del progetto INSIDE (Innovative Solution for Dosimetry in Hadrontherapy) [34][35].

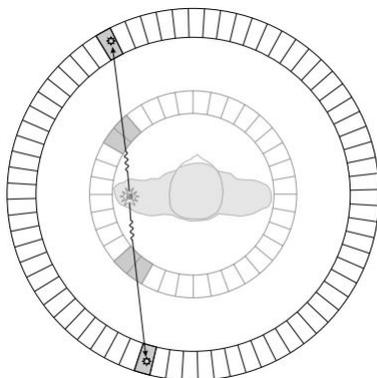
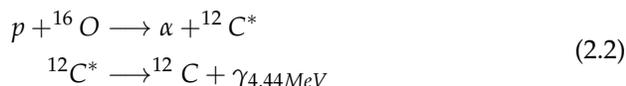


Figura 2.3: Riduzione dell'errore di parallasse con l'aumentare del diametro dell'anello [33].

2.2.2 Prompt Gamma

Il fascio di adroni carichi che attraversa i tessuti del paziente è soggetto, oltre alle predominanti interazioni coulombiane con elettroni atomici, a reazioni nucleari con i nuclei del bersaglio. Nello specifico parte di queste interazioni possono risultare in processi di eccitazione dei nuclei, con successiva diseccitazione ed emissione di un fotone. Questo processo avviene in tempi in scala dell'ordine del nanosecondo [36] e porta alla produzione dei cosiddetti fotoni prompt (Prompt Gamma, PG).

Si considerino, a titolo di esempio, protoni incidenti contro un bersaglio di acqua. La reazione nucleare tra l'ossigeno e il protone del fascio che porta all'emissione di un PG è il risultato del seguente processo [8]:



L'interazione inelastica del protone col nucleo bersaglio avviene principalmente lungo la traccia del fascio primario fino a circa 2-3 mm di distanza dal BP, nei pressi del quale la sezione d'urto per interazioni nucleari di questo tipo diminuisce drasticamente a causa della perdita di energia del proiettile [36]. Dopo l'interazione, il nucleo coinvolto raggiunge uno stato eccitato, dal quale decade allo stato fondamentale tramite rilascio di un singolo fotone prompt. Risulta chiaro quindi che, dal momento che i nuclei coinvolti sono gli stessi incontrati dal fascio primario durante l'attraversamento dei tessuti, l'emissione dei PG sia correlata con la profondità raggiunta, in questo caso, dai protoni. Inoltre la reazione che porta alla produzione di PG non è influenzata, a differenza dell'imaging PET, da effetti di wash-out metabolico e avviene in maniera isotropa,

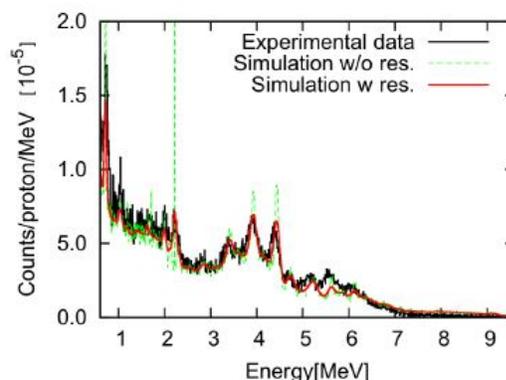


Figura 2.4: Spettro di emissione di fotoni prompt sperimentale (nero), derivante dall'interazione di un fascio di protoni 160 MeV contro un bersaglio in PMMA. In rosso e in verde sono riportati gli spettri simulati rispettivamente con e senza considerare l'effetto di risoluzione del detector [6].

oltre che pressoché istantanea. La rivelazione dei PG soddisfa quindi, idealmente, i requisiti necessari affinché si possa monitorare il fascio adroterapico in tempo reale. Tuttavia, altro prodotto delle interazioni del fascio primario, soprattutto nel caso di ioni leggeri, sono i neutroni, principale fondo per le rivelazioni dei PG.

Il fall off dello spettro di emissione dei PG non coincide con il fall off della curva di Bragg, ma a tal proposito è stata dimostrata l'esistenza di una correlazione tra le due distribuzioni [37]. In generale, le informazioni sul range possono essere dedotte, oltre che dalla distribuzione spaziale dei PG, anche dallo spettro energetico e da considerazioni sul tempo di volo (Time Of Flight, TOF) dei secondari prodotti. Si parla rispettivamente di Prompt Gamma Imaging (PGI), Prompt Gamma Spectroscopy (PGS) e Prompt Gamma Timing (PGT) [38][39]. Il principio alla base del PGS è l'osservazione di un incremento complessivo dei PG emessi con la diminuzione dell'energia del fascio primario. Di particolare interesse è l'aumento di PG legati a specifiche reazioni nucleari che producono fotoni prompt a energie ben definite. Lo spettro di emissione di fotoni prompt copre un intervallo energetico compreso tra 0 e 10 MeV circa ed è dominato dalla presenza di picchi in corrispondenza di specifici processi di diseccitazione, come visibile chiaramente in Fig. 2.4. I rivelatori per questo tipo di approccio sono dotati di collimatori in grado di selezionare un campo di vista (Field Of View, FOV) che ritragga una porzione specifica della traccia del fascio. L'intensità delle linee dello spettro, e quindi il numero dei fotoni prompt, rilevata a una data profondità può essere utilizzata per risalire al range residuo del fascio in quel punto [29]. Data la natura isotropa delle emissioni, il rivelatore è spesso

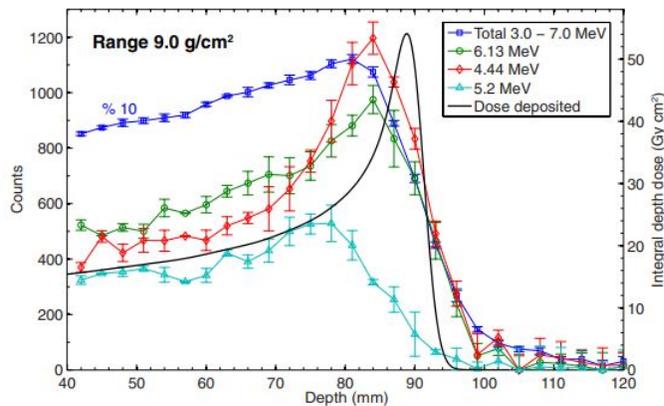


Figura 2.5: Sovrapposizione tra la curva di Bragg attesa per un fascio di protoni con range pari a 9 cm in acqua e la distribuzione spaziale relativa a diverse componenti dello spettro di emissione per PG. [40]

posizionato a 90° rispetto al punto di impatto del fascio PT. I neutroni ad alta energia prodotti da violenti fenomeni di spallazione, infatti, sono diretti preferenzialmente lungo la direzione di incidenza dei primari. In questo modo è possibile lasciare inalterata la statistica di PG rilevati e al contempo ridurre il rumore di fondo causato dalla presenza dei neutroni [37]. Ai fini della rivelazione risulta quindi necessario selezionare la particolare componente dello spettro che si intende misurare, oltre che schermare quanto possibile i neutroni residui prodotti durante l'irraggiamento. Fotoni prompt provenienti da specifici processi di diseccitazione nucleare, dato lo spiccato contributo in emissione, possono quindi essere considerati per condurre lo studio di correlazione con il BP. In Fig. 2.5 sono riportate le distribuzioni spaziali per diverse componenti dello spettro di emissione di PG per un fascio di protoni caratterizzato da un range teorico di 9 cm in acqua. Il profilo di emissione longitudinale è stato ottenuto attraverso rivelazioni successive dei PG prodotti, variando ogni volta la posizione del detector. Nel caso in questione si nota come la componente 4.4 MeV dello spettro abbia la maggior correlazione con il BP e di conseguenza si mostri la più adatta per il monitoraggio del range.

Il controllo del range tramite PGT si basa sulla correlazione tra lo spettro relativo al TOF dei PG e l'energia della radiazione incidente. Lo spettro TOF riporta la distribuzione dei PG in funzione della differenza temporale tra un tempo di riferimento, dato dal passaggio delle particelle attraverso un dato piano, e il tempo relativo all'arrivo dei PG sul rivelatore. Un esempio di spettro così ottenuto è riportato in Fig. 2.6 per protoni a diverse energie. Questa distribuzione contiene informazioni sul range del fascio primario, il quale si correla

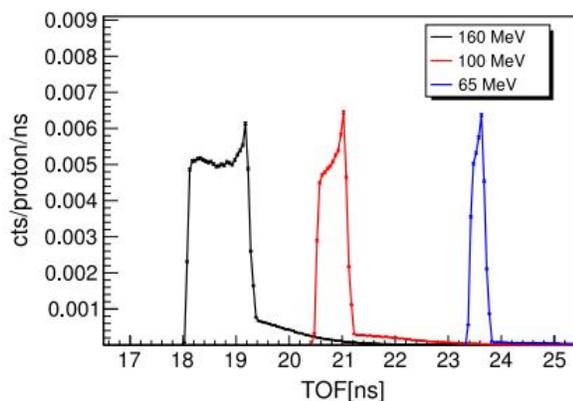


Figura 2.6: Spettro di emissione per TOF di PG prodotti in un bersaglio di PMMA da fasci di protoni a 65 MeV (blu), 100 MeV (rosso) e 160 MeV (nero) [41].

con il l'intervallo di tempo impiegato dal fascio stesso per attraversare il bersaglio [41]. Gli spettri per PGT monitoring rispecchiano la finestra temporale di emissione dei PG, la quale, data l'estrema rapidità del processo di diseccitazione, si può assumere pari al tempo di arresto del fascio PT all'interno del bersaglio. Quest'ultimo dipende dall'energia delle particelle e, di conseguenza, dal range del fascio [29]. Mentre la forma dello spettro energetico dei PG è idealmente indipendente dal set up utilizzato per la misura, gli spettri TOF dipendono dalla distanza bersaglio-detector. Dal momento che i neutroni prodotti durante le interazioni del fascio primario e che contribuiscono al disturbo del segnale PG che si vuole misurare sono caratterizzati da energie comprese tra le decine di keV e le decine di MeV (a seconda dell'energia del fascio incidente), la loro velocità massima sarà pari a circa un terzo della velocità della luce. Questo permette di sfruttare il posizionamento del detector optando per una distanza dal target sufficientemente grande da poter risolvere temporalmente, e discriminare di conseguenza, fotoni e neutroni [36]. In questo modo è possibile alleggerire i vincoli sulla schermatura dei neutroni stessi.

Per quanto riguarda la tecnica di PGI, un esempio di correlazione spaziale tra il profilo di emissione per PG e la curva di rilascio della dose è rappresentato in Fig. 2.7. Metodi di PGI si propongono di eseguire il range monitoring ritraendo la distribuzione longitudinale di fotoni prompt prodotti dal passaggio del fascio di particelle. I rivelatori impiegati sono finalizzati alla misura di PG attraverso collimatori meccanici o elettronici. Nel caso di collimatori meccanici, la struttura deve essere tale da riuscire a rivelare fotoni entro un ampio range di energia raccogliendo un campione statistico di misure rilevante. Quest'ultimo in particolare risulta fortemente penalizzato dalla presenza del collimatore

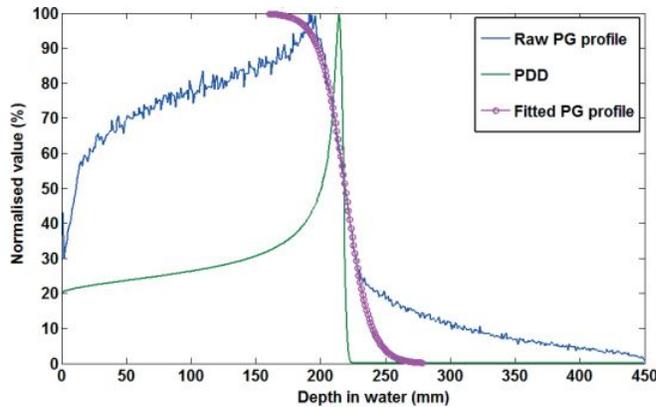


Figura 2.7: Confronto tra la distribuzione longitudinale di emissione per PG (blu), causata dall'irraggiamento di un bersaglio in acqua con protoni 180 MeV, e la curva di rilascio della dose (Percentage Depth Dose, PDD) (verde). In viola è rappresentato il fit nella regione di fall off per lo spettro di emissione di fotoni prompt [42].

stesso. Il sistema a collimatore meccanico per PGI che ha riscosso maggiore successo è la knife-edge slit camera. Tra le tecniche di range monitoring esposte, infatti, solo la knife-edge slit camera è stata testata non solo in laboratorio e in ambienti di ricerca, ma anche in ambito clinico su paziente, producendo risultati concreti [38]. I risultati della knife-edge slit camera durante l'erogazione del trattamento di adroterapia con protoni, hanno dimostrato variazioni nella determinazione del range inter-frazione di ± 2 mm [41]. La struttura della camera consiste in un complesso di rivelatori per fotoni gamma allineati dietro un collimatore, costruito con materiali ad alto Z come tungsteno o piombo, con un foro dalla tipica forma a knife-edge. Lo schema dell'apparato è rappresentato in Fig. 2.8. Durante il monitoraggio l'apertura del collimatore è allineata perpendicolarmente all'asse del fascio, come schematizzato in Fig. 2.8. Le misure dei PG conducono alla costruzione di un profilo di emissione monodimensionale lungo la traccia principale del fascio incidente. Per garantirne un corretto posizionamento, la knife-edge slit camera è montata su un supporto mobile [38].

Sistemi che fanno uso di collimatori elettronici sono le Camere Compton (CC). L'utilizzo di collimatori elettronici, in contrapposizione a quelli meccanici, permette di aggirare il problema della perdita di statistica legato a questi ultimi. Tuttavia il principale limite delle CC è la scarsa efficienza nella ricostruzione del punto di emissione del fotone prompt, a causa della necessità di rivelare simultaneamente il fotone scatterato e l'elettrone compton all'interno della camera. Il principio di funzionamento per una CC a due strati è rappresentato

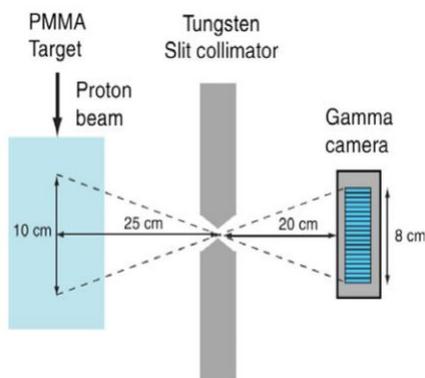


Figura 2.8: Schema rappresentativo della knife edge slit camera. Il punto di generazione del fotone prompt è dato dal vettore che unisce il punto di rivelazione al collimatore [43].

in Fig. 2.9. I fotoni prompt subiscono scattering Compton nel primo layer, o scatteratore, per poi venire assorbiti nel successivo. Dall'energia depositata in entrambi i layer della camera (o da quella rilasciata nel primo strato nel caso in cui sia nota l'energia del fotone incidente) l'angolo di scattering θ può essere calcolato attraverso la seguente espressione [44]:

$$\cos(\theta) = 1 - \frac{m_e c^2 E_1}{E_0(E_0 - E_1)} \quad (2.3)$$

E_0 indica l'energia del fotone incidente ed E_1 quella rilasciata nel primo layer dall'elettrone colpito. Tuttavia dal momento che il vettore quantità di moto iniziale dell'elettrone colpito è ignoto, non è possibile risalire alla direzione di incidenza del PG. Tuttavia, dalla conoscenza delle posizioni nei due strati in cui il fotone ha interagito, è possibile risalire a un cono di apertura angolare θ data da Eq. 2.3, il cui vertice è dato dal punto di interazione nel primo layer, mentre l'asse è dato dalla linea retta che raccorda i punti di interazione nei due strati. Il punto di emissione del fotone giace necessariamente sulla superficie delimitata da tale cono. Nella configurazione a doppio strato per la CC è necessario conoscere l'energia del fotone incidente. Se tale informazione non è nota a priori, vi si può risalire sommando le energie rilasciate nei due piani di rivelatori, assumendo l'assorbimento totale nel secondo e ultimo strato. Questa risulta una valida approssimazione per fotoni a bassa energia, infatti la probabilità di scattering nel secondo strato aumenta al crescere dell'energia dei fotoni rivelati, degradando l'efficacia e la precisione del sistema [44]. Nel caso di fotoni ad alte energie, un'alternativa per eludere la distorsione del segnale riscontrata dalle CC a doppio strato, è rappresentata dalle multilayer Compton

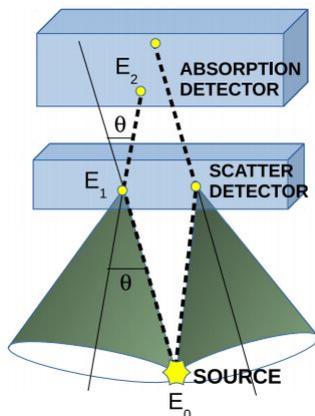


Figura 2.9: Schema illustrativo del principio di funzionamento per una camera Compton a due strati. I fotoni sono dapprima collimati per mezzo di scattering Compton sul primo layer, o scatteratore, e assorbiti nel successivo [44].

camera. Per aggirare la richiesta di assorbimento totale dei fotoni nell'ultimo strato, è necessario che la CC comprenda nella sua struttura almeno tre layer distinti sui quali dovranno avvenire altrettante interazioni. Il risultato delle prime due interazioni dovrà essere lo scattering Compton del fotone prompt intercettato. In questo caso l'energia E_0 del fotone iniziale potrà essere dedotta dallo studio della cinematica dello scattering Compton e assume la seguente espressione [44]:

$$E_0 = E_1 + \frac{1}{2} \left(E_2 + \sqrt{E_2^2 + \frac{E_2 m_e c^2}{1 - \cos(\theta_2)}} \right) \quad (2.4)$$

Dove E_2 è l'energia depositata nella seconda interazione e θ_2 è l'angolo di scattering corrispondente. Il sistema descritto su tre interazioni permette di incrementare la risoluzione del sistema attraverso la rivelazione di fotoni ad alta energia, a scapito però di una minore efficienza nella rivelazione. Inoltre se l'energia del fotone è sufficiente a espellere l'elettrone con cui interagisce per effetto Compton, se l'elettrone stesso attraversa i piani di rivelatori della CC, allora la traccia dell'elettrone può essere ricostruita, con una certa incertezza. Questo può aiutare a ridurre l'indeterminazione sul punto di emissione del fotone prompt rilevato, incrementando notevolmente la pulizia del segnale. Ad oggi la ricostruzione delle immagini dai segnali generati dalle CC viene affidata ad algoritmi di tipo iterativo. Il più diffuso è il List Mode Maximum Likelihood Expectation Maximization (LM-MLEM) [44].

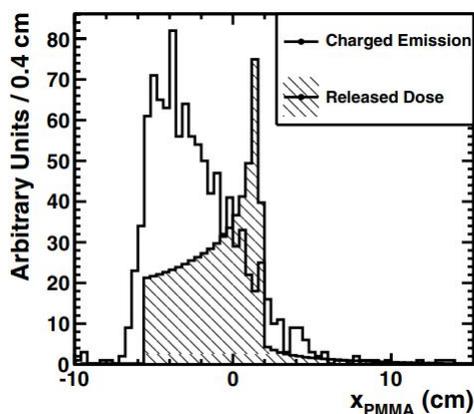


Figura 2.10: Profilo di distribuzione di dose simulato per ioni carbonio 220 MeV/u inviato contro un bersaglio in PMMA, sovrapposto alla distribuzione longitudinale misurata di particelle secondarie cariche prodotte [46].

2.2.3 Particelle Cariche

Particelle secondarie cariche, in particolare protoni ad alta energia, prodotte dalle interazioni del fascio PT con i tessuti, possono essere utilizzate come strumento di range monitoring. Le emissioni avvengono fino a 20-30 nanosecondi con energie fino a centinaia di MeV, a seconda dell'energia iniziale del fascio e dell'angolo di emissione [8]. Il radiation yield per per emissione di secondari carichi è particolarmente rilevante per fasci che impiegano proiettili a $Z > 1$, di conseguenza tecniche di range monitoring che fanno affidamento sulla produzione di secondari carichi possono essere sfruttate nel caso di terapie con ioni leggeri [45]. La distribuzione longitudinale dei frammenti secondari emessi può essere sfruttata per monitorare il profilo di rilascio della dose del fascio primario, in particolare è stata dimostrata l'esistenza di una correlazione con la posizione del BP [46]. In Fig. 2.10 è rappresentato il confronto tra il profilo di emissione delle particelle secondarie prodotte da un fascio di ioni carbonio ^{12}C a 220 MeV/u inviato su un bersaglio in PMMA e la curva di Bragg per il rilascio della dose. Dalla Fig. 2.10 si nota che nel punto in cui il fascio di ioni leggeri incontra il bersaglio si registra un elevato tasso di produzione di secondari carichi, dovuto all'elevata probabilità di innescare reazioni nucleari. La quantità di particelle prodotte diminuisce gradualmente con l'arresto del fascio all'interno del bersaglio, con una pendenza che dipende dall'energia del fascio stesso e, quindi, dal suo range.

Un metodo di ricostruzione del range a partire dalle rivelazioni delle particelle secondarie cariche prodotte è l'Interaction Vertex Imaging (IVI). Il principio su cui si basa il metodo IVI è ricostruire la distribuzione dei punti di emissione

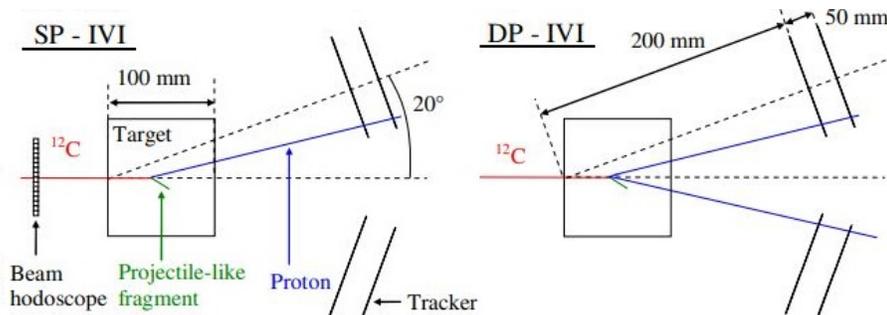


Figura 2.11: Schema rappresentativo del principio di funzionamento del SP-IVI (sinistra) e DP-IVI (destra) [47].

delle particelle cariche prodotte tramite la rivelazione di protoni secondari e la successiva correlazione con il BP. In particolare la ricostruzione avviene per mezzo della ricerca del punto di intersezione tra la traccia del fascio primario e la traiettoria della particella carica rivelata, assumendo che entrambe procedano in linea retta [45]. Ai fini della realizzazione di questo processo sono stati proposti due diversi approcci [47]: Single Proton IVI (SP-IVI) e Double Proton IVI (DP-IVI), il cui principio di funzionamento è riportato in Fig. 2.11. Nello schema a singolo protone, data la presenza di un odoscopio nella zona di incidenza del fascio, la traiettoria delle particelle primarie è nota. Di conseguenza è necessaria la rivelazione di un singolo protone per riuscire a intercettare il punto di emissione. Nel set up a doppio protone, invece, è richiesta la rivelazione di due protoni provenienti dallo stesso punto di interazione. Nonostante il DP-IVI possa garantire una determinazione più accurata della distribuzione dei punti di emissione lungo il percorso del fascio, la necessità di rivelare una coppia di protoni emessi simultaneamente riduce drasticamente la statistica disponibile per questo tipo di approccio e il SP-IVI rimane l'unica strada percorribile [45].

Il posizionamento dei rivelatori per protoni è cruciale per una buona risoluzione. Se la rivelazione avviene a piccoli angoli rispetto alla direzione di incidenza del fascio, il flusso di secondari carichi prodotti aumenta e interessa intervalli di energia maggiori. Questa configurazione massimizza la statistica ottenibile e minimizza effetti di multiplo scattering che possono interferire con i risultati della misura. Tuttavia, l'accuratezza nella ricostruzione del punto di emissione, è massima per misure effettuate ortogonalmente rispetto alla progressione del fascio nel bersaglio. Come rappresentato in Fig. 2.12, nel caso si considerino rivelazioni a piccoli angoli è necessario considerare la proiezione della larghezza del fascio sulla direzione di incidenza. Questo peggiora la risoluzione spaziale di un fattore $\propto \cot(\theta)$, dominante a piccoli angoli [45]. Durante la

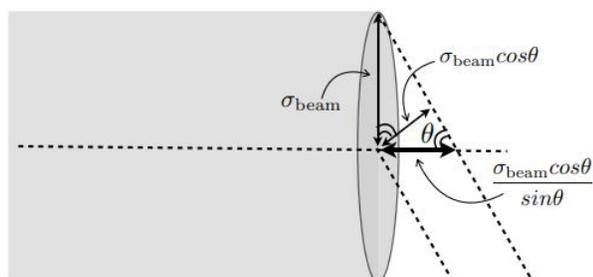


Figura 2.12: Rappresentazione del contributo al peggioramento della risoluzione spaziale dovuto alla proiezione sulla direzione di propagazione della larghezza del fascio per rivelazioni a piccoli angoli [46].

progettazione di un rivelatore di questo tipo è quindi necessario ricorrere al miglior compromesso tra risoluzione spaziale e statistica ottenibile.

Misure effettuate con il rivelatore posto a un angolo θ di 30° rispetto alla direzione del fascio hanno riportato errori di 1.3 mm sulla determinazione del BP e incertezze sulla dimensione trasversale del fascio pari a 0.9 mm [45]. Per la rivelazione di protoni secondari emessi a grande angolo invece è stato invece sviluppato un tracciante a fibre scintillanti, chiamato Dose Profiler, all'interno del progetto INSIDE sviluppato al CNAO di bavia in collaborazione con l'INFN, le università di Pisa, Roma, Torino e Bari e al Museo Storico della Fisica e Centro Studi e Ricerche "Enrico Fermi". Attualmente si sta eseguendo un trial clinico al CNAO su pazienti per determinare variazioni del range inter-frazione [48].

Capitolo 3

PAPRICA

In adroterapia, per compensare le incertezze legate al range del fascio di particelle, è necessario stabilire, come accennato nelle sezioni precedenti, dei margini di sicurezza al fine di garantire che la zona del tumor volume venga adeguatamente irradiata. La riduzione consapevole di questi margini è fondamentale per massimizzare l'efficienza della terapia riducendo gli effetti collaterali, soprattutto nel caso in cui la zona da trattare si trovi nei pressi di OAR. A questo fine risulta indispensabile sviluppare tecniche di range monitoring. Nel capitolo precedente si è sottolineata l'importanza del range monitoring, ma attualmente nessuna tecnica è implementata in una pratica clinica, ad esclusione della PET off-line, i cui limiti sono stati descritti nella sezione 2.2.1. In questo settore di ricerca si inserisce il progetto PAPRICA (PAir Production Imaging Chamber), il cui obiettivo è dimostrare la fattibilità di una tecnica per operare range monitoring online in 3D durante trattamenti di PT. In particolare il progetto vuole introdurre una tecnica innovativa di PGI che sfrutti il processo di produzione di coppie per ricostruire il profilo di emissione di PG prodotti dal fascio primario.

L'utilizzo di questo metodo di rivelazione per fotoni gamma è stato originariamente sviluppato come applicazione astrofisica per imaging di fotoni cosmici ad alta energia [49]. Tuttavia gli intervalli energetici in cui trova applicazione il telescopio riguardano energie superiori ai 30 MeV e solo recentemente è stato esplorato il range 5-200 MeV [50]. Questi telescopi sono tipicamente realizzati da strati di materiale convertitore, necessario a massimizzare la sezione d'urto per produzione di coppie (Pair Production, PP) $e^+ e^-$, seguiti da piani traccianti utilizzati per ricostruire la traiettoria dei leptoni. Per quanto riguarda la quantità di moto della coppia di particelle, questa può essere ricavata da considerazioni sul processo di scattering oppure dalla misura dell'energia cinetica per mezzo di scintillatori. Tuttavia, dal momento che i layer di tracciatori

impiegati nella costruzione dei telescopi in questione sono spesso composti di materiale tossico e infiammabile, quale miscela di Ar/CS e Ne/C_2H_8 , l'utilizzo di questa stessa tecnologia non è applicabile in campo sanitario.

L'obiettivo del progetto PAPRICA è dimostrare la possibilità, o meno, di adottare una tecnica per PGI on-line 3D monitoring basata sull'interazione per PP di fotoni prompt con energie inferiori a 10 MeV, tipicamente emessi durante l'interazione del fascio PT con il bersaglio (Fig. 2.4), tramite la realizzazione di un rivelatore compatibile con l'ambiente ospedaliero della sala di trattamento e capace di ricostruire lo spettro di emissione dei fotoni con precisione sufficiente affinché il monitoraggio del range così effettuato risulti vantaggioso. In particolare PAPRICA rivolge intrinsecamente la sua attenzione alla componente dello spettro energetico di PG prodotti superiore a 4 MeV, per i quali la sezione d'urto per PP domina nell'interazione fotone materia. È stato dimostrato inoltre che fotoni prompt a energie sopra i 4 MeV esprimono la miglior correlazione con la posizione del BP [40], sezione 2.2.2. Questo permette, oltre al raggiungimento di una maggiore risoluzione, di ridurre il fondo dovuto a fotoni di bassa energia prodotti per interazione di neutroni, il cui spettro è scorrelato col range del fascio primario. Un ulteriore vantaggio legato all'anatomia di PAPRICA è la capacità di riuscire a discriminare le rivelazioni di neutroni e ridurre il fondo da interazioni Compton e da altre particelle cariche a causa della topologia delle tracce generate dal processo di PP, su cui si basa la rivelazione. Questo apre la possibilità di eseguire range monitoring non solo su fasci di protoni, ma anche di ioni leggeri in PT. Ai fini della rivelazione non sono necessari collimatori meccanici, così come informazioni sul TOF. L'efficienza dell'algoritmo di ricostruzione permette inoltre di effettuare monitoring on-line. Tuttavia vi sono dei limiti intrinseci della tecnica, soprattutto alle basse energie dei fotoni in gioco. Il rinculo risentito dal nucleo dopo la reazione di PP è un parametro inaccessibile e, di conseguenza, trascurato durante l'analisi. Sono inoltre presenti effetti di scattering multiplo della coppia di elettroni prodotta nel convertitore prima che questi escano dallo stesso, che peggiorano la risoluzione ottenibile sul vertice di produzione.

Schematicamente la ricostruzione del profilo di emissione dei PG avviene in tre passaggi: l'iniziale conversione del fotone prompt in una coppia elettrone-positrone per PP, misura della quantità di moto dei leptoni e calcolo della direzione del fotone incidente. Il processo di PP avviene nel primo segmento di PAPRICA, in una zona di materiale detto convertitore il cui scopo è massimizzare la sezione d'urto per PP. La traiettoria della coppia $e^+ e^-$ prodotta viene misurata da tre piani di tracciatore. In ciascun piano la particella produce un segnale e la ricostruzione della coppia di tracce permette di risalire al vertice di produzione. Infine l'energia cinetica delle particelle viene misurata da un calorimetro, posizionato dopo il tracciatore.

Una tecnica di ricostruzione del profilo di emissione dei PG sfruttando il processo di PP è già stata investigata da *Rohling et al* [51] tramite uno studio MC con un rivelatore CZT per la produzione di coppie e un cristallo scintillante LSO come calorimetro in una configurazione non ottimizzata, con sorgenti puntiformi a energia fissa. L'analisi effettuata ha messo in mostra i limiti intrinseci della tecnica: il rinculo del nucleo e lo scattering multiplo nel convertitore, dimostrando che la ricostruzione è inficiata da questi effetti. PAPRICA tuttavia si propone di effettuare uno studio sperimentale della tecnica, con un rivelatore ottimizzato per la misura, sviluppando un algoritmo di ricostruzione ad-hoc in grado di correggere il bias sulla ricostruzione del profilo di emissione dei PG già osservato da *Rohling et al.*. Lo studio sul funzionamento e sull'applicabilità della tecnica è stato effettuato attraverso lo sviluppo di simulazioni Monte Carlo ad hoc costruite con il software FLUKA. Nel capitolo seguente saranno esposti in dettaglio la fisica alla base del rivelatore, gli elementi che lo compongono e l'algoritmo di ricostruzione utilizzato.

3.1 Principio di funzionamento

Il processo di rivelazione dei PG tramite PAPRICA coinvolge diversi tipi di interazione radiazione materia. In questa sezione saranno descritte le interazioni dominanti per fotoni, elettroni e positroni negli intervalli energetici di interesse, oltre al meccanismo di produzione di coppie.

3.1.1 Interazione fotone materia

Le interazioni di fotoni con la materia sono dominate, nei range energetici di interesse per la fisica medica, da tre principali processi: effetto fotoelettrico, effetto Compton e produzione di coppie.

L'effetto fotoelettrico consiste nell'assorbimento di un fotone da parte di un elettrone atomico con conseguente ionizzazione dell'atomo ed espulsione dell'elettrone stesso. Lo scattering Compton è definito come l'urto tra un fotone e un elettrone libero, dove si preservano entrambe le particelle che partecipano alla reazione. Nonostante l'elettrone si trovi naturalmente in uno stato legato con gli atomi che costituiscono la materia, se l'energia del fotone incidente è grande rispetto all'energia di legame, in prima approssimazione è possibile considerare l'elettrone come libero. Infine, come già accennato, la produzione di coppie vede la conversione di un fotone in una coppia $e^+ e^-$, tramite interazione col campo del nucleo bersaglio o dei relativi elettroni atomici. In questo secondo caso si parla di Triplet Production (TP), tuttavia la sezione d'urto è considerevolmente minore e il suo contributo viene spesso assimilato a quello per la sezione d'urto per PP, facendo generalmente riferimento a quest'ultima

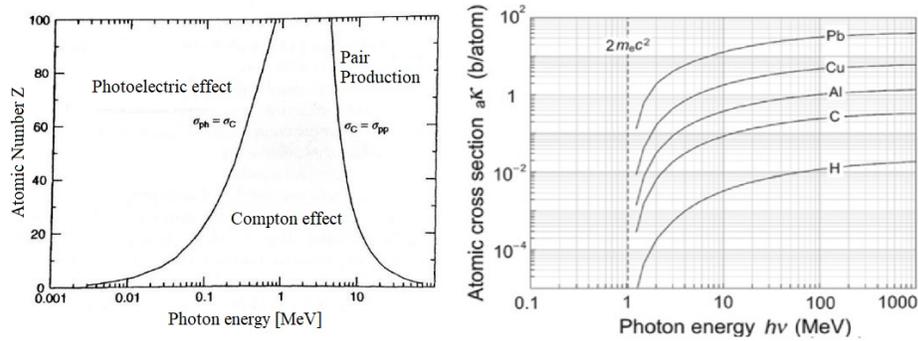


Figura 3.1: Importanza relativa delle modalità di interazione dei fotoni con la materia in funzione dell'energia dei fotoni e del numero atomico dei bersagli (sinistra). Andamento della sezione d'urto per produzione di coppie in funzione dell'energia del fotone incidente valutato per diversi materiali (destra).

per indicare complessivamente il processo.

La sezione d'urto per le diverse modalità di interazione dei fotoni è funzione dell'energia dei fotoni stessi così come del numero atomico dei bersagli. In Fig. 3.1 a sinistra si mostra come a basse energie ($< 0.5 \text{ MeV}$) e per bersagli ad alto Z , la modalità di interazione dominante è data dall'effetto fotoelettrico. L'importanza dello scattering Compton aumenta con l'aumentare dell'energia dei fotoni, in particolare per materiali a basso Z , mentre la produzione di coppie domina ad alte energie ($> 4 \text{ MeV}$). Nello specifico il processo di produzione di coppie possiede una soglia energetica intrinseca dovuta alla generazione della coppia di leptoni. Come visibile in Fig. 3.1 a destra, l'andamento della sezione d'urto inizia dal valore relativo dall'energia di massa della coppia $e^+ e^-$, pari a 1.022 MeV , e segue un andamento crescente con l'energia, per lo stesso bersaglio, e crescente in Z a parità di energia del fotone. In questo secondo caso seguendo una legge di proporzionalità $\propto Z^2$.

3.1.2 Produzione di coppie

Il processo di produzione di coppie ad opera di un fotone può essere schematizzato come in Fig. 3.2. Nel processo di PP devono valere le leggi di conservazione dell'energia e della quantità di moto. Dalle equazioni di bilancio, in unità naturali, si ottiene:

$$p_\gamma = p_+ \cos(\theta_+) + p_- \cos(\theta_-) \quad (3.1)$$

$$p_+ \sin(\theta_+) = p_- \sin(\theta_-) \quad (3.2)$$

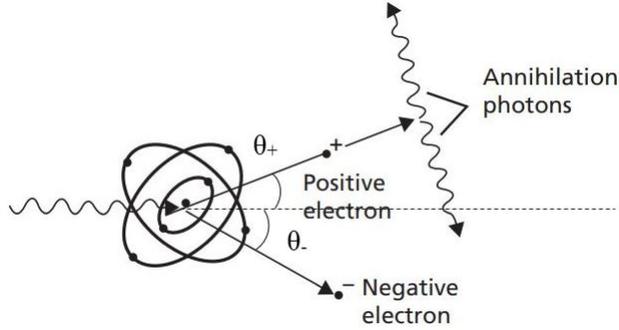


Figura 3.2: Schema del processo di PP. θ_+ e θ_- sono rispettivamente gli angoli formati da e^+ ed e^- con la direzione del fotone incidente. Adattato da [52].

$$p_\gamma = \sqrt{m_e^2 + p_+^2} + \sqrt{m_e^2 + p_-^2} \quad (3.3)$$

Dove l'eq. 3.9 stabilisce, come annunciato nella sezione precedente, una soglia affinché il processo risulti fisicamente realizzabile. Tale valore corrisponde all'energia minima per generare la coppia, ovvero al caso in cui p_+ e p_- siano nulli. Da quanto stabilito nelle eq. 3.1 e 3.9, segue:

$$p_+ \cos(\theta_+) + p_- \cos(\theta_-) = \sqrt{m_e^2 + p_+^2} + \sqrt{m_e^2 + p_-^2} \quad (3.4)$$

Tuttavia è facile notare come il lato sinistro sia strettamente maggiore del destro per ogni valore reale di p . Questa modellizzazione del processo mostra che la conservazione dell'energia e della quantità di moto non possono essere soddisfatte se non tramite l'introduzione di un corpo aggiuntivo che partecipa alla reazione e che si fa carico dell'eccesso di quantità di moto del fotone incidente. Tale corpo può essere un nucleo oppure un elettrone degli atomi del bersaglio. Come specificato nell'introduzione al capitolo, il processo di TP ha una sezione d'urto molto inferiore rispetto alla reazione nel campo dei nuclei, per questo si parla generalmente di PP integrando alla sezione d'urto per produzione di coppie nel campo del nucleo quella per TP. La trattazione seguente sarà comunque riferita esclusivamente al processo di PP nel campo del nucleo. Durante la reazione, data l'elevata massa del nucleo rispetto a quella dei leptoni prodotti, parte dell'energia del fotone può essere trasferita al nucleo bersaglio senza determinare grandi variazioni nella sua energia cinetica. La quantità di moto generata dal rinculo sviluppato durante la reazione è data da:

$$p_N = p_\gamma - p_+ \cos(\theta_+) + p_- \cos(\theta_-) \quad (3.5)$$

Si consideri il caso in cui la coppia $e^+ e^-$ viene generata in modo tale che $\theta_+ = \theta_-$. L'angolo tra la coppia di leptoni viene indicato con $\theta \equiv 2\theta_+ = 2\theta_-$ e le

particelle vengono emesse con la stessa energia pari a $E_\gamma/2$ e la stessa quantità di moto (eq. 3.1 e 3.9). Il rinculo del nucleo è dato da:

$$p_N = p_\gamma - 2pcos\left(\frac{\theta}{2}\right) \quad (3.6)$$

$$p_N = E_\gamma - 2\sqrt{\frac{E_\gamma^2}{4} - m_e^2}cos\left(\frac{\theta}{2}\right) \quad (3.7)$$

Il risultato derivato da questa semplice descrizione mostra che il rinculo del nucleo è una funzione crescente dell'angolo tra la coppia di leptoni e decrescente nell'energia iniziale del fotone.

Misure sperimentali effettuate sul processo di PP dimostrano quanto riportato in Fig. 3.2 (destra), ovvero che la produzione di coppie è un processo la cui sezione d'urto è una funzione crescente con l'energia ed è proporzionale allo Z^2 del nucleo coinvolto.

3.1.3 Interazione di particelle cariche leggere con la materia

I processi che dominano il rilascio di energia nella materia per particelle cariche leggere sono lo scattering multiplo con gli elettroni del mezzo e l'emissione di fotoni per bremsstrahlung. La principale differenza rispetto all'interazione delle particelle cariche pesanti, descritte in sezione 1.1, è la quantità di energia trasferibile in un singolo urto. Poiché gli elettroni, e positroni di conseguenza, hanno la stessa massa dei loro bersagli, l'energia trasferibile in una singola collisione è molto elevata e possono essere deviati considerevolmente dalla traiettoria principale. La perdita di energia sofferta da particelle cariche leggera a causa dello scattering multiplo è data da [15]:

$$-\frac{dE}{dx} = 2\pi N_a r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Z}{A} \frac{1}{\beta^2} \left[\ln\left(\frac{m_e^2 c^4 \tau^2 (\tau + 2)}{2I}\right) + F(\tau) \right] \quad (3.8)$$

Dove τ è l'energia cinetica della particella in unità di $m_e c^2$. Per le restanti quantità si faccia riferimento alla notazione utilizzata in eq. 1.5. Il processo di bremsstrahlung consiste nella perdita di energia radiativa dovuta all'accelerazione di particelle cariche, nel caso in esame elettroni e positroni. L'emissione di radiazioni in questo caso avviene principalmente quando la particella viene deviata dalla traiettoria principale a seguito dell'interazione con i nuclei del bersaglio. L'energia critica, ovvero il limite in cui i contributi alla perdita di energia per bremsstrahlung e scattering multiplo si equivalgono è data approssimativamente dalla relazione $(E_k)_{crit} \approx 800 \text{ MeV}/Z$. Questo significa, come mostrato in Fig. 3.3, che per assorbitori ad alto Z il valore di energia cinetica critica è circa 10 MeV, mentre si sposta a 100 MeV per bersagli più leggeri.

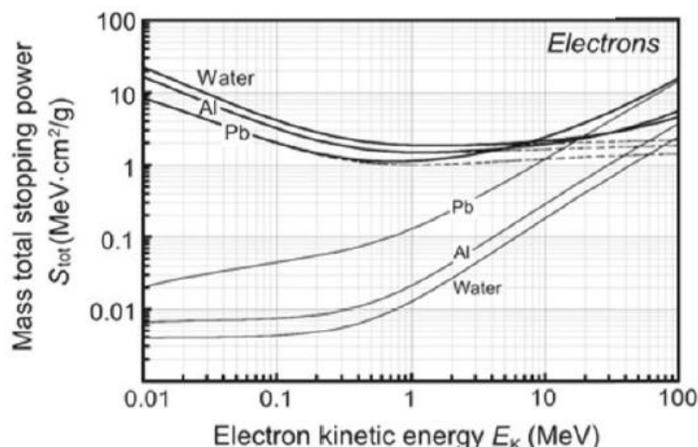


Figura 3.3: Stopping power massico collisionale (linea grassetto) e radiativo (linea semplice) per elettroni in funzione dell'energia delle particelle proiettile valutato per diversi assorbitori.

Di conseguenza nei range energetici di interesse per PAPRICA, sezione 3.2.1, il processo di bremsstrahlung è secondario e non gioca un ruolo fondamentale nella dinamica del rivelatore.

3.2 Struttura del rivelatore

La struttura di PAPRICA è complessivamente organizzata in tre blocchi come rappresentato in Fig. 3.4. Uno strato di materiale ad alto Z , convertitore, è posizionato all'ingresso del rivelatore con lo scopo di massimizzare la sezione d'urto per PP, in accordo con quanto descritto nei paragrafi precedenti, ed è utilizzato come bersaglio per la conversione dei PG. Un sistema di piani traccianti segue il convertitore e consiste in tre schede di rivelatori al silicio pixelati, il cui compito è segnalare il passaggio, e quindi fornire la traiettoria, della coppia di leptoni prodotta nel convertitore ai fini della ricostruzione del vertice di produzione. La necessità di ottenere un'alta risoluzione in termini di misura del vettore quantità di moto che definisce le tracce dei leptoni, si riflette nel bisogno di minimizzare gli effetti di scattering multiplo e perdita di energia all'interno dei traccianti e ha quindi portato all'implementazione come tracciante dei piani di ALPIDE MAPS (Monolithic Active Pixel Sensors) [53], sviluppati per l'Inner Tracker dell'esperimento ALICE al CERN. Infine una matrice di pixel di scintillatore plastico costituisce il calorimetro per la misura dell'energia cinetica residua della coppia $e^+ e^-$.

Il quadrimomento del PG incidente sul convertitore è dato dalla seguente rela-

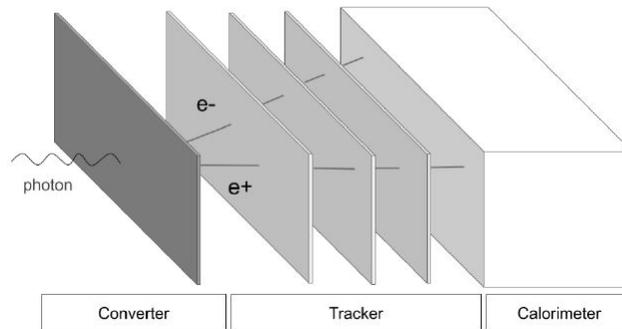


Figura 3.4: Schema riassuntivo dei tre blocchi in cui è strutturato PAPRICA

zione:

$$p_{\gamma} = p_{+} + p_{-} \quad (3.9)$$

dove è stato trascurato l'effetto di rinculo del nucleo. Come già accennato questa approssimazione rappresenta un limite intrinseco dell'imaging di PG tramite PP alle energie solitamente considerate nell'ambito dell'adroterapia. In questi intervalli di energia, inoltre, la risoluzione sul quadrimomento dei PG è limitata dallo scattering multiplo sofferto dalla coppia di leptoni all'interno del convertitore, oltre che nella zona dei MAPS stessi.

L'ottimizzazione dei parametri legati alla geometria del rivelatore così come il materiale del convertitore è stata affidata a simulazioni MC sviluppate attraverso il software FLUKA [54] [55]. Lo studio dell'ottimizzazione della geometria è stato oggetto di una tesi magistrale. Di seguito si farà riferimento alla geometria già ottimizzata.

3.2.1 Convertitore

Il blocco del convertitore è stato ottimizzato sia dal punto di vista della composizione che della geometria. È stato infatti utilizzato un materiale che massimizzasse il numero di interazioni per PP e, allo stesso tempo, lo spessore è stato calibrato al fine di minimizzare effetti di scattering multiplo. La struttura è stata realizzata scegliendo un preciso spessore di fibre di LYSO ($Z_e=66$ $\rho = 7.1$ g/cm^3). Fibre di un cristallo scintillante sono state scelte invece di tungsteno ($Z = 74$, $\rho = 19.3$ g/cm^3) piombo ($Z = 82$ $\rho = 11.3$ g/cm^3). Nonostante il numero atomico di questi ultimi sia maggiore, e di conseguenza risulterebbe maggiore l'efficienza in produzione di coppie, il vantaggio nell'utilizzo di un materiale attivo consiste nella possibilità di sviluppare un segnale di trigger per l'acqui-

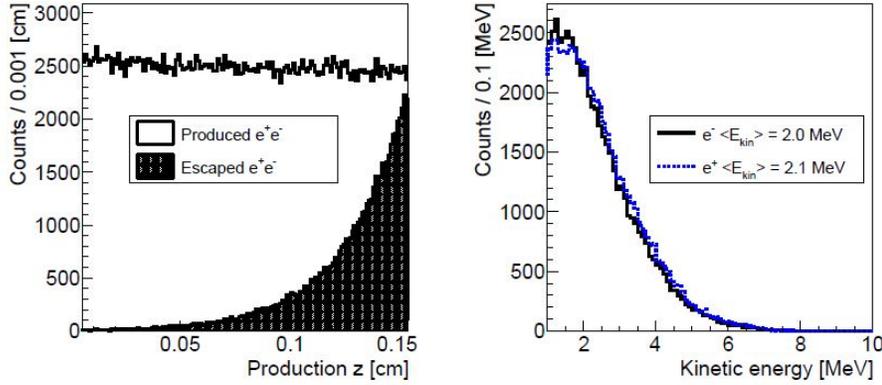


Figura 3.5: Distribuzione longitudinale delle coppie prodotte nello spessore di LYSO a confronto la distribuzione delle coppie di leptoni fisicamente in grado di uscire dal convertitore (sinistra). Spettro energetico di emissione all'uscita dal convertitore per elettroni e positroni. In legenda sono mostrati i valori medi per le due curve (destra).

sizione dati, sfruttando la coincidenza temporale tra il segnale prodotto nel convertitore e nel calorimetro.

Il blocco del convertitore è quindi strutturato in modo da disporre di 133 fibre di LYSO affiancate delle dimensioni di $1.5 \times 1.5 \times 50 \text{ mm}^3$ ciascuna, per una superficie totale di $5 \times 19.5 \text{ cm}^2$ per 1.5 mm di spessore. La lettura del segnale generato dal convertitore è assegnata a fotomoltiplicatori a 64 canali (MutAnode PhotoMultiplier MAPM, Hamamatsu H8500). Ciascuna delle fibre di LYSO è rivestita con uno strato di riflettente (EJ-510) al fine di prevenire l'effetto di cross-talk tra unità adiacenti ed è accoppiata a un MAPM attraverso fibre ottiche.

Nonostante le interazioni per PP siano distribuite uniformemente lungo lo spessore del convertitore, l'85% dei leptoni uscenti sono prodotti negli ultimi $500 \mu\text{m}$ come mostrato in Fig. 3.5 (sinistra). Tuttavia è da escludere l'impiego di una struttura più sottile a causa della fragilità meccanica del materiale. Sempre in Fig. 3.5 (destra) è rappresentato lo spettro energetico di emissione all'uscita dal convertitore per elettroni e positroni. L'energia media con cui le particelle lasciano il convertitore è $\approx 2 \text{ MeV}$. Lo scarto tra le curve di distribuzione è data dalle differenze nell'interazione di e^+ ed e^- con il campo elettrostatico degli atomi bersaglio.

L'effetto causato dall'approssimazione effettuata nel trascurare il rinculo dei nuclei del convertitore è stato stimato per mezzo di simulazioni MC attraverso il calcolo dello scarto $\Delta\theta$ tra la direzione del fotone ricostruita dalla somma dei quadrimomenti dei leptoni alla produzione e quella attesa generata dalla

simulazione. Il valore medio ottenuto con la simulazione MC mostra un'incertezza sulla ricostruzione dovuta al termine di rinculo pari a $\Delta\theta = 9.5^\circ$. Per quanto riguarda l'effetto dello scattering multiplo all'interno del convertitore, è possibile fare un ragionamento analogo. Lo scarto $\Delta\theta$ è dato dalla differenza angolare tra la somma delle quantità di moto dei leptoni all'uscita dal convertitore rispetto alla stessa quantità valutata nel punto di produzione. Il risultato è espresso in termini di angoli considerati a partire dall'asse normale al convertitore. Sono stati esaminati tre diversi range di angoli relativi alla direzione dei leptoni: $[0 - 10]^\circ$, $[20 - 30]^\circ$, $[40 - 50]^\circ$, i quali hanno portato a risoluzioni angolari rispettivamente di 13° , 24° e 42° . Un possibile metodo per migliorare la risoluzione angolare è dato dalla selezione dei fotoni ricostruiti a piccoli angoli, a scapito però della statistica raccolta. Inoltre è stato riscontrato che gli effetti di rinculo e MS, uniti al tipo di geometria del convertitore, generano in realtà effetti sistematici nella ricostruzione della direzione del fotone incidente, i quali però possono essere corretti, come verrà descritto nella sezione 4.2.2.

3.2.2 Tracciatore

Il blocco relativo ai piani di tracciatore di PAPRICA si basa sull'utilizzo di sensori ALPIDE (ALice Pixel DEtector) [53] sviluppati per il settore esterno (Outer Barrel, OB) del sistema di tracciamento interno (Inner Tracking System, ITS) [56] del rivelatore ALICE progettato per LHC (Large Hadron Collider, CERN). Test effettuati sui detector ALPIDE, svolti nell'ambito del progetto ALICE, utilizzando MIP hanno dimostrato un'efficienza di tracking superiore al 99%, un rateo di false rivelazioni inferiore a 10^{-6} per eventi per pixel e una risoluzione spaziale di $\simeq 5 \mu m$, oltrepassando ampiamente l'obiettivo di PAPRICA in tal senso[57].

I chip di ALPIDE sono formati da unità $15 \text{ mm} \times 30 \text{ mm}$ di MAPS realizzati con tecnologia CMOS. Ciascun elemento è a sua volta segmentato in una matrice di 512×1024 pixels delle dimensioni di $29 \mu m \times 27 \mu m$ ciascuno. L'elettronica di controllo, cattura e trasporto del segnale di ALPIDE è racchiusa in una zona periferica di $1.2 \text{ mm} \times 30 \text{ mm}$ e costituisce un'area inutilizzabile per la rivelazione delle particelle. Ciascuno dei tre piani del blocco di tracciatori di PAPRICA è basato su un OB-HIC (Hybrid Integrated Circuit) derivato dall'OB del sistema di ITS di ALICE. L'OB-HIC consiste di due linee di 7 chip ALPIDE in successione, per un totale di 14 chip e una superficie di $21 \times 3 \text{ cm}^2$ saldata e vincolata a un FPC (Flexibel Printed Circuit). L'FPC si fa carico della connessione col sistema di alimentazione e delle linee di trasporto dei segnali raccolti. I tre piani che costituiscono il blocco tracciante di PAPRICA saranno contenuti in una struttura meccanica organizzata in modo da poter regolare la distanza tra i diversi piani di ALPIDE. Ciascuno strato è sorretto da un supporto rettangolare aperto nella zona attiva dei sensori. La distanza inter piano è sta-

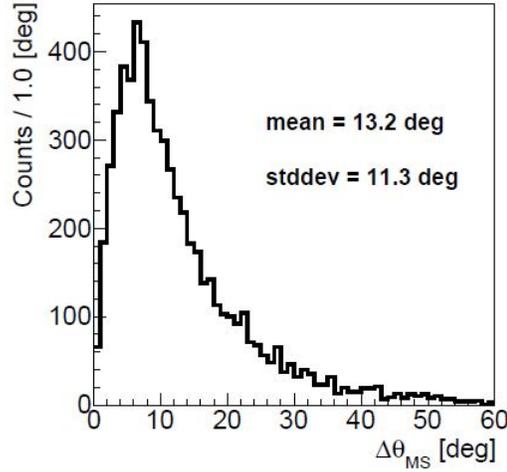


Figura 3.6: Distribuzione della differenza angolare $\Delta\theta$ tra la somma dei quadrivettori della coppia di leptoni all'ingresso e all'uscita del primo piano di ALPIDE.

ta ottimizzata e impostata al minimo valore di 2 cm corrispondente ai limiti geometrici e fisici imposti dagli elementi meccanici ed elettronici dei piani di ALPIDE. Tale valore garantisce una configurazione geometrica in grado di captare coppie prodotte da PG con energia $> 4 \text{ MeV}$ massimizzando la statistica acquisibile da PAPRICA. Se si dovesse incrementare la distanza tra i layer di tracciatori si andrebbe a diminuire l'accettanza angolare, riducendo di fatto il numero di coppie rilevabili, con particolare riferimento a quelle prodotte da PG a 4.44 MeV le quali dimostrano la maggiore correlazione con il BP [40]. Tale riduzione ammonta a un fattore ≈ 2 quando si raddoppia la distanza tra inter piano.

Per quanto riguarda l'influenza di effetti legati a scattering multiplo sono state effettuate simulazioni MC atte a ricavare la distribuzione riportata in Fig. 3.6 della differenza angolare $\Delta\theta$ tra la somma dei quadrivettori della coppia di leptoni all'ingresso e all'uscita del primo piano di ALPIDE. La distribuzione mostra un valore medio di $\approx 13^\circ$.

3.2.3 Calorimetro

La funzione del terzo blocco di PAPRICA è la misura dell'energia cinetica residua della coppia di leptoni. Questa misura è affidata a un calorimetro in plastica scintillante. La scelta del materiale plastico deriva dalla necessità di minimizzare l'effetto di backscattering dei leptoni sulla superficie di ingresso

nel calorimetro. Questo sarebbe causa di errori nella ricostruzione in quanto l'elettrone, o positrone, che subisce backscattering introdurrebbe ulteriori segnali nei piani di ALPIDE rendendo impossibile una corretta ricostruzione del vertice di produzione. La probabilità di backscattering per energie $< 10\text{MeV}$ non è un fattore trascurabile, come dimostrato in dettaglio in [58].

Risultati ottenuti da simulazioni MC finalizzate all'ottimizzazione del calorimetro hanno dimostrato che il numero atomico efficace della plastica ($Z_{eff} = 4$) permette di mantenere la frazione di leptoni che subiscono backscattering a circa il 10%, senza avere ripercussioni né sulla ricostruzione della traiettoria dei fotoni né sulla selezioni degli eventi utili, durante la quale verrà sfruttato il valore di energia misurato dal calorimetro. Lo scintillatore utilizzato (EJ-200) è suddiviso in 256 parallelepipedi di dimensioni $0.6 \times 0.6 \times 4\text{ cm}^3$, organizzati in una matrice di 32×8 pixel per una superficie totale di $19.2 \times 4.8\text{ cm}^2$. Questa configurazione permette di intercettare un numero $> 98\%$ delle coppie che attraversano i tre piani di tracciatori. Come per le fibre del convertitore, per evitare il cross-talk, ogni unità è stata rivestita con materiale riflettente (EJ-510). La misura del lato del singolo parallelepipedo è stata determinata dallo studio della distanza media tra le tracce delle coppie e^+e^- che attraversano la superficie del calorimetro, mentre la lunghezza è pari alla distanza necessaria ad assorbire la coppia più energetica prodotta. Una coppia di MAPM (Hamamatsu H8500) da 32×8 pixel ciascuno, la cui misura dell'anodo combacia con quella del lato del parallelepipedo in plastica scintillante, è accoppiata alla matrice del calorimetro al fine di catturare e amplificare il segnale dato dalla luce di scintillazione.

3.3 Algoritmo di ricostruzione

Per risalire al profilo di emissione dei PG indotti dalle interazioni del fascio PT è necessario ricostruire la direzione del fotone prompt che intercetta il convertitore generando successivamente la coppia responsabile del segnale nei restanti blocchi di PAPRICA. Questo processo è stato suddiviso in tre fasi: ricostruzione del vertice di produzione della coppia, calcolo del quadrimomento del fotone incidente e ricostruzione delle coordinate di emissione del fotone stesso. Anche in questo caso sono state realizzate delle simulazioni MC che fornissero un output suddiviso evento per evento.

Durante l'esposizione della logica alla base dell'algoritmo di ricostruzione si indicherà con il termine *hit* il rilascio di energia di una o più particelle all'interno di un materiale attivo (LYSO, MAPS o plastica scintillante). Tale rilascio è necessario che sia al di sopra di una data soglia E_{th} . Per le fibre di LYSO e MAPS non è stata stabilita nessuna soglia al momento, a differenza del calorimetro dove $E_{th} = 511\text{ keV}$. Questo valore è stato scelto in fase di ottimizzazione

del blocco al fine di minimizzare gli effetti di rumore di fondo. L'*Event of Interest* (EoI), è invece definito come l'evento in cui un fotone produce una coppia e^+e^- nel convertitore e tale coppia raggiunge il calorimetro. Gli EoI sono selezionati richiedendo un minimo di un hit sul convertitore e 2 hit al di sopra di E_{th} all'interno del calorimetro. Questa selezione corrisponderebbe al trigger hardware da implementare durante l'acquisizione dati. Inoltre un'ulteriore selezione software avviene attraverso la richiesta di almeno 2 hit in ciascuno dei piani di tracciatori.

3.3.1 Ricostruzione vertice di produzione di coppia

Idealmente la posizione del vertice di produzione della coppia e^+e^- corrisponde all'intersezione tra le traiettorie rettilinee delle particelle. Tuttavia, come già ampiamente accennato, non idealità come effetti di scattering multiplo nel convertitore e all'interno dell'HIC del tracciatore, introducono delle deviazioni dalla traiettoria iniziale e le direzioni della coppia di leptoni perdono il loro punto di intersezione.

Una buona approssimazione per stimare la posizione del vertice è data dal Point Of Closest Approach (POCA) calcolato come punto medio della distanza di minimo approccio (Distance Of Closest Approach, DOCA). Per identificare le tracce dei leptoni e stabilire la posizione del vertice all'interno del convertitore come il POCA tra le traiettorie è stato sviluppato un algoritmo combinatorio di ricostruzione. Il codice prevede che hit adiacenti nei piani di ALPIDE vengano raggruppati in clusters, ai quali viene assegnata la media aritmetica delle posizioni dei singoli hit. La dimensione media di tali clusters è di ~ 2 hit. Per ciascun EoI, selezionato secondo i criteri annunciati precedentemente, l'algoritmo cerca una coppia di tracce che puntino al convertitore. Il codice considera come tracce candidate tutte le possibili combinazioni di tre clusters detti c_1 , c_2 e c_3 (uno per piano, Fig. 3.7). La prima operazione eseguita dal codice, come rappresentato in Fig. 3.7, è il calcolo di θ_{ab} , angolo compreso tra il segmento a , congiungente c_1 con c_2 , e il segmento consecutivo b , che lega c_2 con c_3 . Successivamente viene assegnata, ad ogni candidato, la direzione individuata dal segmento a . Il punto appartenente a c_3 non viene considerato al fine di non introdurre ulteriori errori dovuti allo scattering multiplo nel secondo piano di ALPIDE. Infine si calcola la posizione del vertice candidato e la sua distanza d_{conv} nel piano del convertitore. La coppia di tracce "migliore" (t_1 e t_2) viene selezionata tra tutti i candidati come la coppia che non ha clusters in comune e che minimizza la somma tra i rispettivi θ_{ab} , ovvero $\theta_{ab}^{t_1} + \theta_{ab}^{t_2}$, e la distanza d_{conv} . L'efficienza dell'algoritmo di ricostruzione delle tracce è approssimativamente del $\approx 90\%$. Il valore è stato stimato dal rapporto tra il numero di tracce ricostruite correttamente e il numero di tracce totali ricostruite. Gli eventi che peggiorano le misure riducendo l'efficienza di ricostruzione sono dovuti prin-

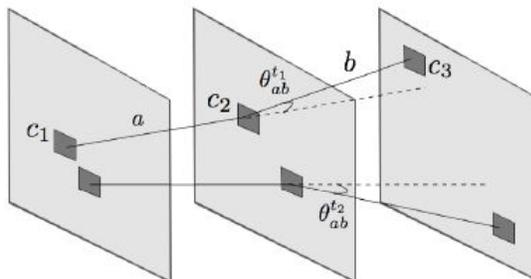


Figura 3.7: Schema pittorico dell'assegnazione dei clusters alla traccia corrispondente nell'algoritmo di ricostruzione del vertice. I piani di MAPS sono rappresentati in grigio chiaro, mentre i clusters in grigio scuro. I clusters c_1 , c_2 e c_3 appartengono alla prima traccia, t_1 . I segmenti che congiungono c_1 con c_2 e c_2 con c_3 sono rispettivamente indicati come a e b . Sono inoltre riportati gli angoli $\theta_{ab}^{t_1}$ e $\theta_{ab}^{t_2}$ per le tracce t_1 e t_2 .

principalmente a coppie scorrelate di leptoni e a e^+ o e^- insieme a un protone secondario.

3.3.2 Punto di emissione del fotone

Per risalire al punto di emissione del fotone prompt è necessario ricostruire il suo quadrimomento, facendo uso dell'eq. 3.9. Per poter fare uso dell'equazione si rende necessario il calcolo delle quantità di moto dei leptoni. Questa quantità è ottenibile dalle informazioni relative al rilascio di energia nel calorimetro. A ciascuna traccia è infatti assegnato un valore di energia cinetica ottenuto dall'estrapolazione del segmento b , introdotto nella sezione precedente, sulla superficie di ingresso del calorimetro. Il parallelepipedo scintillante più vicino alla proiezione della traccia estrapolata, entro un raggio di 2.5 cm, è assegnato alla traccia stessa così come il corrispondente valore di energia depositata. A tale energia è applicata la risoluzione in energia del calorimetri pari a $\sim 5\%$.

Ottenuta la direzione del fotone incidente sul convertitore è possibile risalire al punto di emissione valutando il POCA tra la direzione nominale del fascio incidente e la direzione ricostruita del fotone. In Fig. 3.8 a sinistra è riportato il confronto tra la distribuzione ricostruita del profilo di emissione dei fotoni (rosso) e la distribuzione spaziale attesa (nero) nel caso di una simulazione in cui un fascio di protoni 160 MeV è stato inviato su un bersaglio di PMMA. Il picco di Bragg è in corrispondenza di 0 cm, mentre PAPRICA è 30 cm rispetto l'asse del fascio, con il lato corto del rivelatore posto longitudinalmente alla

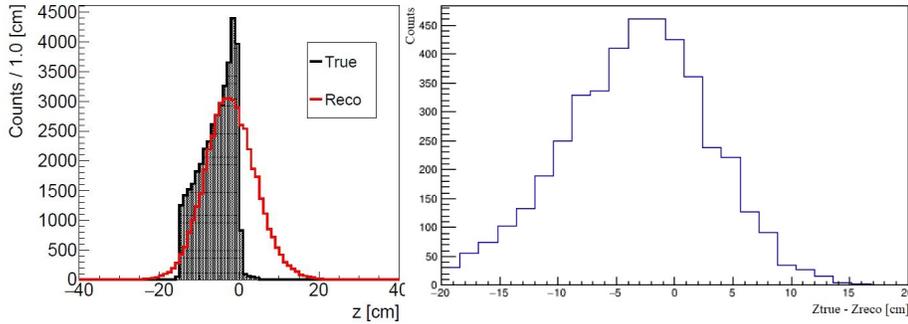


Figura 3.8: A sinistra: distribuzione ricostruita del profilo di emissione dei fotoni (rosso) a confronto con la distribuzione spaziale attesa (nero). A destra: distribuzione della differenza tra la coordinata z dello spettro atteso (z_{true}) e dello spettro ricostruito (z_{reco}). Entrambi i grafici sono stati ottenuti da una simulazione di protoni 160 MeV su PMMA.

direzione del fascio, Fig. 3.2.1. La discrepanza tra le due curve è dovuta alla presenza di un errore sistematico nella ricostruzione dovuto all'incertezza angolare introdotta dal multiplo scattering combinato con un effetto dovuto alla geometria del rivelatore la cui influenza sulla ricostruzione aumenta al crescere dell'angolo tra il convertitore e la direzione del fotone prompt. In particolare, come rappresentato in Fig. 3.8 a destra, la presenza di queste fonti di errore si traduce in un bias nella ricostruzione: la differenza tra la coordinata z dello spettro atteso (z_{true}) e dello spettro ricostruito (z_{reco}) ha una distribuzione con valore medio non nullo. La presenza di questo errore sistematico nella ricostruzione necessita di una correzione ottenibile attraverso una calibrazione MC dedicata. A causa dell'ineliminabile incertezza dovuta all'approssimazione eseguita sull'energia di rinculo dei nuclei e all'effetto di scattering multiplo risentito dai leptoni nel convertitore, la risoluzione spaziale sul profilo di emissione ammonta a $\sigma_z = 6 \text{ cm}$.

3.4 Codice FLUKA

I codici MC stanno acquisendo sempre maggiore importanza nel campo dell'adroterapia poiché sono in grado di fornire una dettagliata descrizione del trasporto e dell'interazione della radiazione con la materia. FLUKA è un software per generare simulazioni MC finalizzate a questo scopo, in grado di simulare il comportamento di particelle entro intervalli energetici compresi tra qualche keV e le energie dei raggi cosmici [14]. FLUKA è nato da una collaborazione tra l'European Organization for Nuclear Research (CERN) e l'Istituto Nazio-

nale di Fisica Nucleare (INFN). Il codice, scritto in linguaggio FORTRAN, si basa su modelli fisici attuali fondati quanto più possibile su modelli microscopici adeguatamente testati. L'approccio microscopico permette di preservare la correlazione tra le quantità fisiche che descrivono la dinamica delle particelle permettendo così a FLUKA di fornire delle previsioni là dove non siano disponibili risultati sperimentali. Tali modelli sono integrati completamente nella struttura del software e non possono essere modificati[6]. Tuttavia è possibile sviluppare codici basati su FLUKA in codice FORTRAN, delle routines, per personalizzare e controllare ogni elemento della simulazione. FLUKA dispone inoltre di un'interfaccia grafica, Flair, che permette di visualizzare la geometria e i parametri della simulazione.

L'output di FLUKA è stato sviluppato ad hoc per mezzo di user routines dedicate in modo da registrare le quantità fisiche legate al moto e alle interazioni delle particelle con gli elementi della simulazione. Per ciascun evento l'output è diviso in blocchi, i quali contengono variabili legate ai valori attesi secondo il modello MC, oppure necessarie alla produzione di dati sperimentali verosimili. Il primo blocco contiene informazioni legate al passaggio della particella attraverso regioni distinte della simulazione, ad esempio l'aria, le fibre del convertitore o i piani di ALPIDE. Il secondo blocco racchiude le proprietà fisiche e le informazioni legate alla dinamica di ciascuna particella. Infine il terzo blocco contiene variabili equivalenti a quantità accessibili sperimentalmente, come il rilascio di energia in regioni attive del rivelatore. Molte delle quantità registrate da FLUKA e fornite in output, come il tipo di particella che ha provocato il rilascio di energia, non sono misurabili sperimentalmente. Queste variabili non possono, quindi, essere adottate per sviluppare algoritmi atti ad analizzare risultati sperimentali, ma sono utili per verificare l'attendibilità dei risultati e le prestazioni del rivelatore.

Capitolo 4

Correlazione con il picco di Bragg

L'obiettivo del progetto PAPRICA è quello di dimostrare la fattibilità della tecnica di range monitoring proposta, risalendo alle coordinate spaziali del picco di Bragg attraverso la misura del fall-off che caratterizza il profilo di emissione longitudinale dei fotoni prompt. PAPRICA basa il suo funzionamento sul processo di produzione di coppie, sfruttato per ricostruire tale distribuzione. Questa tecnica di rivelazione per PG non è, finora, mai stata applicata nel campo del range monitoring on-line in adroterapia. Dimostrare la fattibilità di operare range monitoring utilizzando PAPRICA è l'obiettivo di questa tesi e sarà oggetto di discussione del capitolo seguente.

Per provare la consistenza del progetto PAPRICA sono state sviluppate delle simulazioni ad-hoc, basate sul codice FLUKA, finalizzate a testare le performance del rivelatore. La strategia attuata per collaudare PAPRICA si fonda sulla modellizzazione del rivelatore all'interno dell'ambiente di sviluppo di FLUKA. In questo modo, sfruttando la fisica delle interazioni implementata nel codice, è possibile anticipare i risultati di un eventuale esperimento di misura che preveda l'utilizzo di PAPRICA. Affinché PAPRICA sia in grado di produrre dei risultati quantitativi circa la posizione del BP è necessario disporre di una curva di calibrazione che descriva la correlazione tra la posizione del BP aspettato e lo spettro di emissione longitudinale dei PG.

Il primo elemento indispensabile per effettuare la calibrazione è disporre delle posizioni dei BP. A questo proposito sono state effettuate delle simulazioni con fasci di protoni di diverse energie contro bersagli in PMMA ed è stato sfruttato un output di default di FLUKA. Parallelamente è necessario stabilire, per gli stessi fasci di protoni alle stesse energie, quale sia lo spettro longitudinale di emissione dei PG. In maniera analoga per ricavare questi dati sono state crea-

te ulteriori simulazioni per fasci di protoni, questa volta inserendo PAPRICA all'interno della geometria di simulazione. Tuttavia principalmente a causa dell'influenza dello scattering multiplo descritta nel capitolo precedente, gli spettri ricostruiti dal rivelatore non sono direttamente utilizzabili per costruire la curva. Si rivela quindi necessaria l'implementazione di una tecnica per correggere tali effetti. A questo proposito è stato sviluppato un sistema di unfolding degli spettri ricostruiti. Con l'applicazione dell'unfolding si dispone di tutto il necessario per la calibrazione. A differenza dei casi di utilizzo clinico dei rivelatori per range monitoring, dove le misure sono vincolate alla statistica prodotta dai fasci PT, è necessario che la curva di calibrazione sia la più accurata possibile. Di conseguenza sono stati adottati, in accordo con le capacità computazionali dei mezzi disponibili, parametri che producessero campioni con una statistica superiore alle misure effettuabili in ambiente clinico.

4.1 Set-up delle simulazioni

La verifica delle performance di PAPRICA ha richiesto l'implementazione di due principali tipi di simulazioni.

Il corpo devoluto a target nelle simulazioni in questione è un parallelepipedo in PMMA, materiale che ben approssima la composizione dei tessuti umani data la sua composizione in carbonio, idrogeno e ossigeno. In particolare il PMMA è stato modellizzato all'interno di FLUKA specificando i rapporti numerici tra gli elementi che lo costituiscono, indicati nella formula chimica grezza del materiale: $C_5O_2H_8$. Il parallelepipedo ha la faccia di ingresso a -15.047 cm, altezza pari a 30.094 cm e lato 5 cm ed è circondato da aria, come rappresentato in Fig. 4.1. Le dimensioni del bersaglio sono state scelte in modo che per le energie simulate, il bersaglio fosse sufficientemente esteso, ovvero i picchi di Bragg fossero contenuti all'interno. In particolare è stato preso come riferimento il range atteso di un fascio di protoni di 160 MeV, ovvero 15.047 cm, così che il picco di Bragg della simulazioni di protoni 160 MeV fosse posizionato a $z = 0$ cm. Il lato del parallelepipedo invece è stato scelto in modo che la divergenza laterale del fascio, con distribuzione gaussiana, fosse piccola rispetto alla superficie di impatto del bersaglio, così da poter trascurare eventuali effetti di bordo. Sono state scelte le dimensioni dei fasci terapeutici impiegati al Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica CNAO (Pavia). Il target in PMMA così introdotto in simulazione è stato posizionato in un ambiente in cui è presente aria, riproducendo in questo modo, anche se in maniera approssimativa, una situazione plausibile. Analogamente al PMMA anche l'aria è un materiale che è stato opportunamente modellizzato all'interno di FLUKA, specificando la composizione percentuale. Nel contesto delle simulazioni costruite è stata adottata la composizione media degli elementi che compongono l'aria secca:

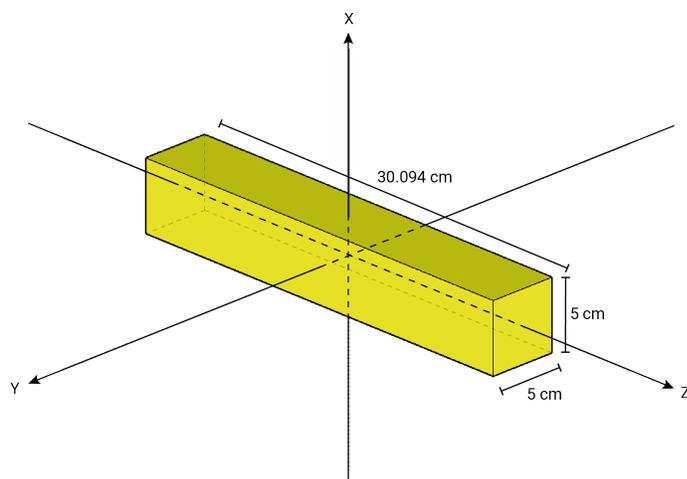


Figura 4.1: Rappresentazione della geometria essenziale delle simulazioni insieme al sistema di riferimento adottato. La geometria prevede il posizionamento al centro del sistema di un target in PMMA circondato da aria.

0.01248% C, 75.5267% N, 23.1781% O e 1.2827% A_r . La geometria essenziale descritta fin'ora verrà indicata successivamente con il nome Geometria Semplice, SG. Le simulazioni con fasci di protoni a diverse energie per stabilire la posizione attesa dei BP sono basate sulla SG. I parametri utilizzati per lo sviluppo di queste simulazioni e relativi risultati sono riportati in sezione 4.1.1. Al set up in SG, per le simulazioni che riguardano la ricostruzione dello spettro longitudinale dei PG, va ad aggiungersi il rivelatore PAPRICA. Il rivelatore è stato posizionato in modo che il convertitore si trovi a 30 cm di distanza dal bersaglio, come rappresentato nello schema in scala in Fig. 4.2. Nello specifico PAPRICA si trova allineato al centro del sistema di riferimento in modo che l'asse y (ovvero il lato corto del rivelatore) coincida con l'asse longitudinale del rivelatore. La superficie esterna del convertitore si trova quindi parallela alla superficie laterale del parallelepipedo, e il suo centro in coordinate $(-30,0,0)$ (notazione (x,y,z) con unità in cm). Tale distanza, come già accennato, è compatibile con un possibile posizionamento del detector in sala di trattamento. L'inserimento di PAPRICA all'interno dell'ambiente di FLUKA è stato eseguito tramite la modellizzazione dei singoli blocchi che compongono il rivelatore: ciascun blocco è stato scomposto nelle unità elementari che lo costituiscono, le quali sono state posizionate nella geometria spaziale della simulazione. Ad

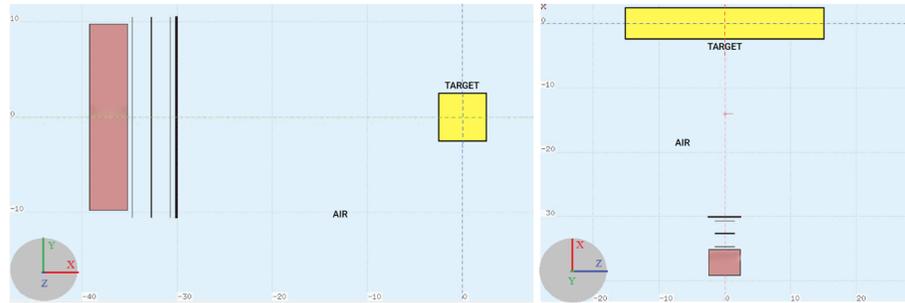


Figura 4.2: Visualizzazione in scala della geometria simulata con FLUKA. La direzione del fascio è nel verso positivo dell’asse z. L’immagine a sinistra rappresenta la proiezione del set up nel piano XY, a destra nel piano XZ.

ognuno di questi elementi è stato successivamente assegnato il materiale di cui sono costituiti. Il convertitore è stato implementato considerando e posizionando singolarmente ciascuna delle fibre di LYSO che lo compongono. Ognuna di queste è stata circondata da una regione adibita specificatamente alla vernice riflettente EJ-510. Processo del tutto analogo per quanto riguarda il calorimetro e le fibre di plastica scintillante che lo costituiscono insieme al rivestimento riflettente. I tracciatori ALPIDE sono invece stati inseriti considerando i piani nella loro interezza e posizionati tra il convertitore e il calorimetro secondo la geometria descritta nella sezione 3.2.2. Il materiale assegnato agli ALPIDE, essendo rivelatori a semiconduttore, è il silicio. La descrizione dell’elettronica necessaria al mantenimento delle funzionalità dei tracciatori è stata effettuata assegnando alle zone inter-piano i materiali che compongono i circuiti: araldite, kapton, silicio e alluminio. I materiali composti, in maniera equivalente a quanto descritto per aria e PMMA, sono stati modellizzati in FLUKA specificando le proporzioni degli elementi che costituiscono il materiale in questione, si veda Tab. 4.1 per maggiori dettagli. In tutte le simulazioni si considerano

Materiali	Composizione
<i>LYSO</i>	$Li_{1.8}Y_{0.2}SiO_5$
<i>EJ – 510</i>	$Ti_{0.67}C_{1.12}H_{2.25}O_{1.9}$
<i>Kapton</i>	$C_{22}H_{10}O_5N_2$
<i>Resina epossidica</i>	$C_{18}H_{19}O_3$
<i>EJ – 200</i>	$C_{4.96}H_{5.17}$

Tabella 4.1: Composizione dei materiali utilizzati per la realizzazione dei diversi elementi di PAPRICA.

fasci di protoni irraggiati nel verso positivo dell'asse z , con sorgente in $(0,0,-16)$.

4.1.1 Picchi di Bragg

Le simulazioni per risalire alle posizioni attese dei BP sono state costruite secondo la SG. Sono stati considerati fasci di 10^6 protoni di diverse energie iniziali e rispettive FWHM (Full Width Half Maximum) per considerarne la divergenza nel piano XY. I parametri sono esposti in Tab. 4.2. La scelta del numero di primari è il risultato di un compromesso tra lo sforzo computazionale richiesto dalla simulazione e la necessità di disporre di una statistica sufficiente per ottenere la posizione del picco di Bragg con un errore statistico ridotto.

Ogni simulazione valuta e prevede le interazioni per un singolo fascio a una data energia. In particolare per queste simulazioni sono stati registrati i dati relativi al rilascio spaziale di energia, successivamente inseriti in un istogramma con 320 bin ugualmente spaziatati tra -16 cm e 16 cm sull'asse z . Le curve di Bragg così ottenute sono visualizzabili in Fig. 4.3 e i valori dei BP riportati in Tab. 4.3 con relativo errore. L'errore per i valori attesi è dato dall'errore sulla distribuzione di probabilità che caratterizza il singolo bin:

$$\sigma = \frac{\text{bin width}}{\sqrt{12}} \quad (4.1)$$

dove la bin width nel caso in esame è di 0.1 cm . Si noti che l'errore è dell'ordine del mm, ovvero pari alla precisione che si vuole ottenere per dispositivi di range monitoring in adroterapia. Un binning più fitto porterebbe di certo a un errore più basso, ma risulterebbe in uno sforzo computazionale superfluo data la soglia di errore imposta come obiettivo.

Energia [MeV]	FWHM [cm]
110.96	1.19032
130.57	1.04334
150.99	0.93356
160.50	0.89256
170.64	0.85417
190.28	0.79206

Tabella 4.2: Parametri di energia e FWHM per i fasci di protoni impiegati in simulazione.

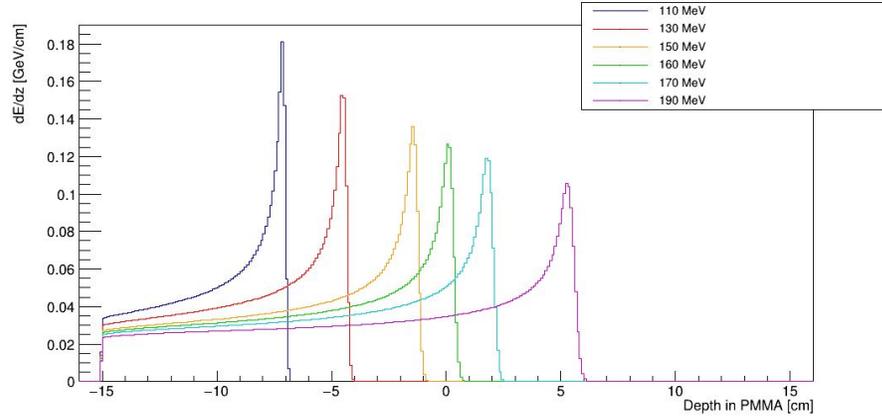


Figura 4.3: Curve di rilascio di energia per unità di lunghezza per fasci di protoni a diverse energie contro il bersaglio in PMMA. Il PMMA ha la faccia di ingresso corrispondente a -15.047 cm.

E [MeV]	Picco di Bragg [cm]	Errore [cm]
110	-7.15	0.03
130	-4.55	0.03
150	-1.45	0.03
160	0.05	0.03
170	1.75	0.03
190	5.25	0.03

Tabella 4.3: Valori attesi per le posizioni dei BP relativi a fasci di protoni di diverse energie, specificate in Tab. 4.2, e rispettivi errori valutati con eq. 4.1.

4.2 Analisi dati

In questa sezione saranno discussi i risultati delle simulazioni effettuate con fasci di protoni di diverse energie su PMMA nella geometria comprensiva del rivelatore PAPRICA. Le simulazioni sono state costruite considerando fasci di 10^{11} primari per ognuna delle energie di cui è stata ricavata la posizione attesa del BP. Infatti, ai fini di una corretta calibrazione, i parametri caratterizzanti i fasci di entrambi i tipi di simulazioni devono essere gli stessi e pari a quanto riportato in Tab. 4.2.

La scelta del numero di primari è vincolata dalle tecnologie a disposizione. Come accennato nell'introduzione al capitolo, a differenza delle analisi condotte in situazioni verosimili, è necessario che la calibrazione dello strumento

sia quanto più accurata possibile, avere una ridotta incertezza statistica nella determinazione del range. Di conseguenza maggiore la statistica a disposizione, migliori saranno i risultati della calibrazione. L'utilizzo di 10^{11} primari è risultato essere il miglior compromesso tra tempi di computazione delle simulazioni e statistica considerata. Ogni simulazione prevede l'irraggiamento del bersaglio in PMMA e la successiva ricostruzione dei segnali generati dai PG tramite PAPRICA. In particolare la condizione che innesca l'acquisizione del segnale da parte di PAPRICA è stata implementata come specificato nella sezione 3.3, ovvero attraverso un trigger hardware e software. Gli eventi che superano le condizioni del trigger sono sottoposti all'analisi effettuata dall'algoritmo di ricostruzione. La costruzione degli spettri di emissione attesi dei fotoni prompt è stata invece effettuata considerando un sottocampione dello spettro in generazione dei PG. La distribuzione attesa, a cui si farà riferimento con il nome *true*, considera la coordinata di emissione vera di quegli eventi ricostruiti che sono "figli" di un fotone. Questa condizione è realizzabile grazie alla natura stessa della simulazione sviluppata con FLUKA e all'user routine che produce l'output della simulazione, che riporta tutte le informazioni sulla natura delle particelle prodotte, in termini di tipo di particella, coordinate spaziali e quantità di moto, sezione 3.4.

4.2.1 Spettri gamma ricostruiti

Gli eventi selezionati sono stati ricostruiti tramite un algoritmo di ricostruzione, il quale restituisce il profilo di emissione dei PG rivelato da PAPRICA. Per fasci caratterizzati dai parametri riportati in Tab. 4.2 PAPRICA ha rivelato, nella geometria descritta precedentemente, gli spettri riportati in Fig. 4.4. Le barre di errore negli spettri ricostruiti sono dovute alla larghezza del bin, nel caso della barra orizzontale, e all'errore statistico sul riempimento dato da \sqrt{N} , dove N è il numero di eventi nel singolo bin, nel caso della barra d'errore verticale.

4.2.2 Unfolding

Come anticipato nel capitolo dedicato alla descrizione del rivelatore PAPRICA, capitolo 3, sono presenti dei limiti intrinseci che influiscono sull'accuratezza della ricostruzione degli spettri di fotoni prompt. In particolare gli effetti che incidono maggiormente sulla precisione raggiungibile sono: l'approssimazione del termine di rinculo nucleare degli atomi del convertitore, lo scattering multiplo subito dalla coppia e^+e^- nel convertitore così come nel primo piano di MAPS e la geometria finita del rivelatore. A questo si aggiungono gli errori e i limiti legati allo stesso algoritmo di ricostruzione.

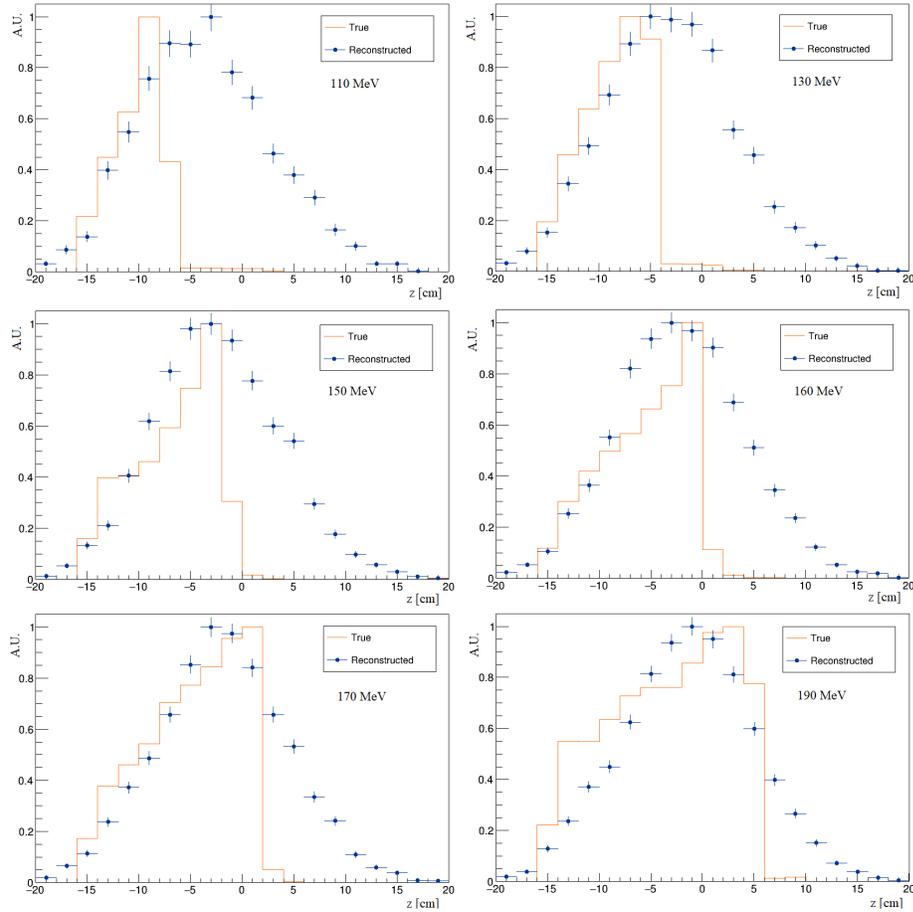


Figura 4.4: Spettri di emissione longitudinale di PG ricostruiti da PAPRICA a confronto con lo spettro in emissione di fotoni prompt atteso per fasci di protoni di diverse energie. Distribuzioni normalizzate al picco.

Le conseguenze di questi fenomeni si manifestano nella differenza fra tra lo spettro longitudinale dei PG ricostruiti e lo spettro di fotoni prompt atteso, come rappresentato in Fig. 4.4. La presenza del bias in ricostruzione, come mostrato in Fig. 3.8 si riflette nella scarsa differenza in termini di media e fall-off al 50% fra gli spettri misurati alle diverse energie del fascio, come mostrato in Fig. 4.5. Inoltre il bias è un effetto sistematico indipendente dall'energia del fascio iniziale di protoni.

Dunque, al fine di ottenere lo spettro di emissione longitudinale dei PG è necessario correggere la distribuzione ricostruita. A questo proposito è stata adottata una tecnica di unfolding degli spettri dei PG per cercare di eliminare il bias riscontrato durante il processo di ricostruzione. La tecnica si basa sullo sviluppo

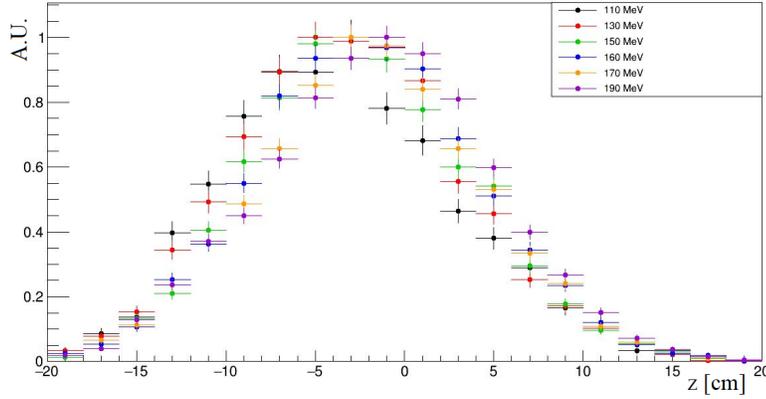


Figura 4.5: Sovrapposizione degli spettri di emissione longitudinale di PG ricostruiti da PAPRICA per fasci di protoni di diverse energie. Distribuzioni normalizzate al picco.

di una matrice di probabilità che riporti le coordinate di emissione effettive dei fotoni prompt, quantità a cui si farà riferimento con il nome z_{true} , in funzione della corrispondente coordinata ricostruita, la quale sarà invece indicata con z_{reco} . L'applicazione della matrice allo spettro degli z_{reco} misurati da PAPRICA permette di correggere le non idealità che influenzano la ricostruzione da parte del rivelatore.

Il processo di unfolding è stato realizzato sfruttando i codici TUnfold [59], implementati all'interno della classe TUnfold di ROOT [60]. La configurazione dell'unfolding è stata effettuata con il criterio di eliminare il bias tra la distribuzione attesa e ricostruita. Questo si traduce nella necessità di minimizzare la derivata seconda della differenza tra i due spettri, mansione eseguita dallo schema di regolarizzazione *kRegModeCurvature*.

Matrice di unfolding

La costruzione della matrice di unfolding sfrutta i risultati di una simulazione MC sviluppata ad-hoc tramite FLUKA, basata sulla geometria che caratterizza le simulazioni costruite per lo studio effettuato, quindi nello stesso sistema di riferimento. Questa simulazione sarà d'ora in poi indicata con l'appellativo *FLAT*. Il set up della simulazione FLAT prevede, in sostituzione del fascio di protoni, una sorgente estesa di 10^{11} fotoni, prodotti isotropicamente e distribuiti in modo uniforme da -40 a 40 cm sull'asse z , all'interno del PMMA, con una distribuzione spaziale gaussiana nel piano trasverso caratterizzata da una deviazione standard in x e y ottenuta come media dalle simulazioni relative ai protoni. Lo spettro di energia dei fotoni prodotti è stato campionato dallo spet-

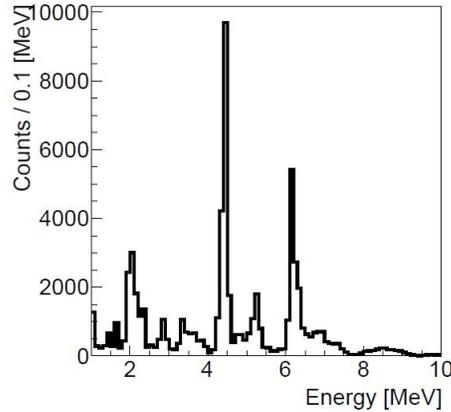


Figura 4.6: Spettro energetico dei PG prodotti dalle interazioni di un fascio di protoni di 160 MeV contro un bersaglio in PMMA.

tro rappresentato in Fig. 4.6, ovvero lo spettro di energia dei fotoni prodotti da una simulazione di protoni 160 MeV su PMMA, tramite un algoritmo di *hit or miss*. Il rivelatore PAPRICA è posizionato nello stesso punto delle simulazioni precedenti, così come è stata lasciata invariata la condizione di trigger dell'acquisizione e ricostruzione del segnale.

La matrice di unfolding, nel caso in esame, consiste in una griglia di 20×20 bin tra -20 e 20 cm sui due assi. Ogni bin è stato riempito evento per evento associando alla posizione z_{true} di emissione del fotone prompt la corrispondente coordinata z_{reco} ricostruita da PAPRICA. La matrice così ottenuta è riportata in Fig. 4.7. Il binning e gli estremi della matrice sono parametri che sono stati ottimizzati per il processo di unfolding. Si noti inoltre che la natura stessa della costruzione di tale matrice, la rende indipendente dall'energia del fascio utilizzato ma fa sì che si considerino i fotoni derivanti da tutte le direzioni incidenti sul rivelatore PAPRICA.

Spettri unfolded

Dall'applicazione della matrice di unfolding agli spettri ricostruiti (Fig. 4.4), sono stati ricavati i rispettivi spettri unfolded riportati in Fig. 4.8. Le barre d'errore orizzontali fanno sempre riferimento alla larghezza del bin, mentre quelle verticali sono legate all'errore statistico prodotto dagli algoritmi di unfolding. L'efficacia del metodo dell'unfolding nel correggere e sanare il bias generato, principalmente, dagli effetti di rinculo nucleare e scattering multiplo risulta evidente da quanto rappresentato in Fig. 4.8, dove si riporta il confronto tra le distribuzioni dei fotoni prompt emessi attese e unfolded. Da tale confronto si nota infatti come vi sia una migliore corrispondenza tra i profili degli spettri

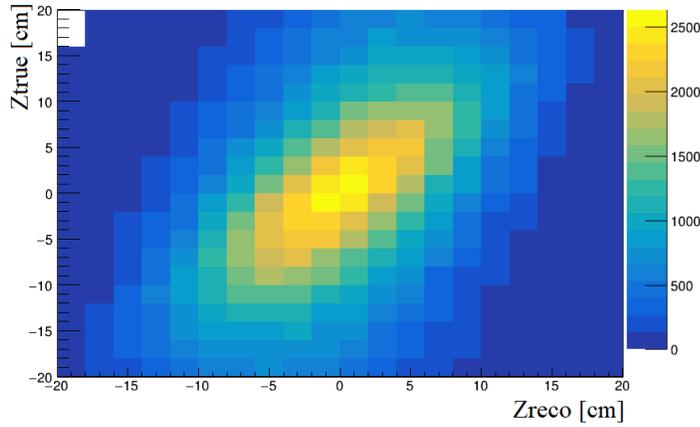


Figura 4.7: Matrice di Unfolding. z_{reco} si riferisce alla coordinata z ricostruita da PAPRICA, mentre z_{true} è relativo allo spettro in emissione atteso.

true e unfolded, rispetto a true e ricostruiti (Fig. 4.4) soprattutto nella zona del fall off, porzione dello spettro che sarà correlata con la posizione del BP.

4.2.3 Curva di calibrazione

Ottenuti gli spettri unfolded, Fig. 4.8, è necessario passare all'analisi dei fall off di tali distribuzioni al fine di ricavare, insieme ai dati sui BP, una curva di calibrazione che metta in luce la legge che correla le due quantità. I fall off degli spettri unfolded sono stati parametrizzati attraverso un fit eseguito sfruttando la seguente funzione di Fermi-Dirac:

$$f_{FD}(z) = \frac{p_0}{1 + e^{\frac{z-p_1}{p_2}}} \quad (4.2)$$

dove p_0 è il parametro relativo alla normalizzazione, p_1 e p_2 sono rispettivamente i parametri che descrivono il fall-off al 50% e la pendenza della funzione, e sono i valori su cui opera l'algoritmo di fit. La ricostruzione dei fall off ottenuta applicando il fit è mostrata in Fig. 4.9

I risultati del fit applicato agli spettri unfolded per tutte le energie del fascio e i relativi errori sono riportati in Tab. 4.4.

Al fine di realizzare il grafico che espone l'andamento delle posizioni attese dei BP in funzione del fall off degli spettri di emissione dei fotoni prompt è necessario stabilire quale parametro del fall off si intende utilizzare. Nel caso in esame è stato deciso di costruire la curva di calibrazione sfruttando i valori dei fall off al 50% del picco, corrispondenti al parametro p_1 dell'eq. 4.2. Si dispone ora di tutti i parametri necessari alla costruzione della curva di calibrazione. Il

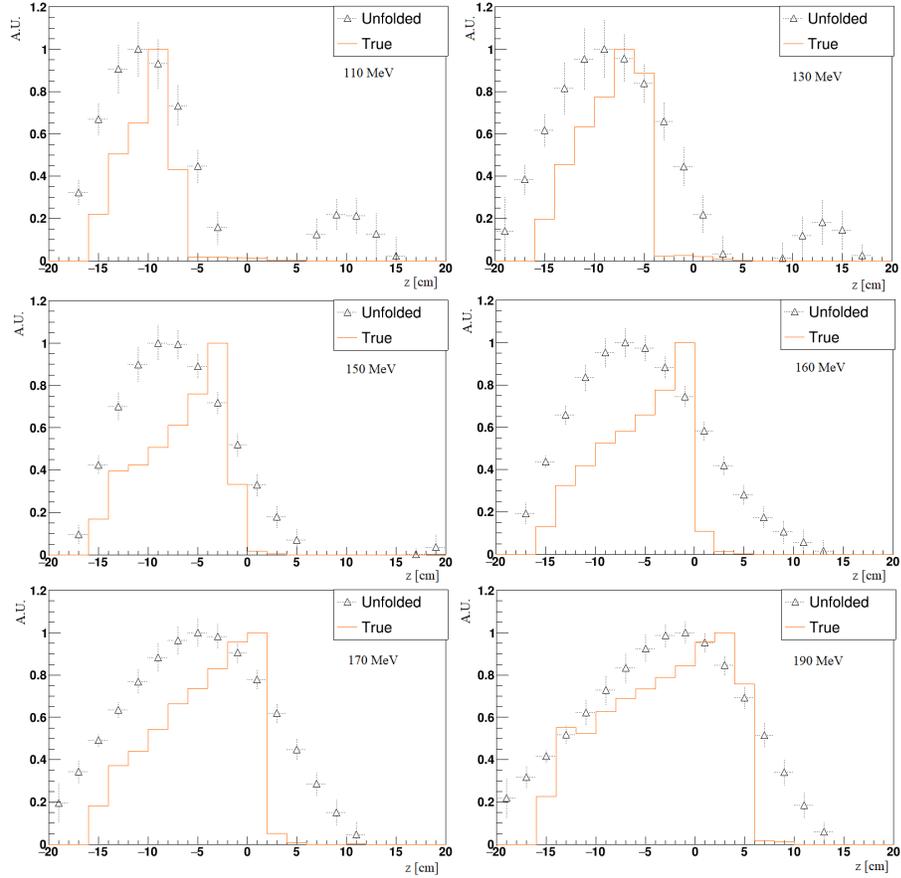


Figura 4.8: Spettri di emissione longitudinale di PG ricostruiti da PAPRICA prima e dopo l'applicazione della matrice di unfolding a confronto con lo spettro in emissione di fotoni prompt atteso per fasci di protoni di diverse energie. Distribuzioni normalizzate al picco.

grafico che descrive l'andamento dei BP attesi, valori in Tab. 4.3, in funzione dei fall off degli spettri dei PG al 50%, dati in Tab. 4.4, con i relativi errori è riportato in Fig. 4.10.

Infine per derivare un'espressione della legge che descrive la correlazione tra il picco di Bragg e il fall off degli spettri è stato applicato un fit lineare al grafico del tipo $y = mx + q$. I risultati del fit e i relativi errori sono riportati di seguito:

$$m = 1.00 \pm 0.05 \quad q = -1.89 \pm 0.25 \text{ cm}$$

La bontà dell'ipotesi effettuata sull'andamento lineare è stata testata ricorrendo al test del χ^2 . Il valore di χ^2 ricavato dal confronto col modello lineare è pari

CAPITOLO 4. CORRELAZIONE CON IL PICCO DI BRAGG

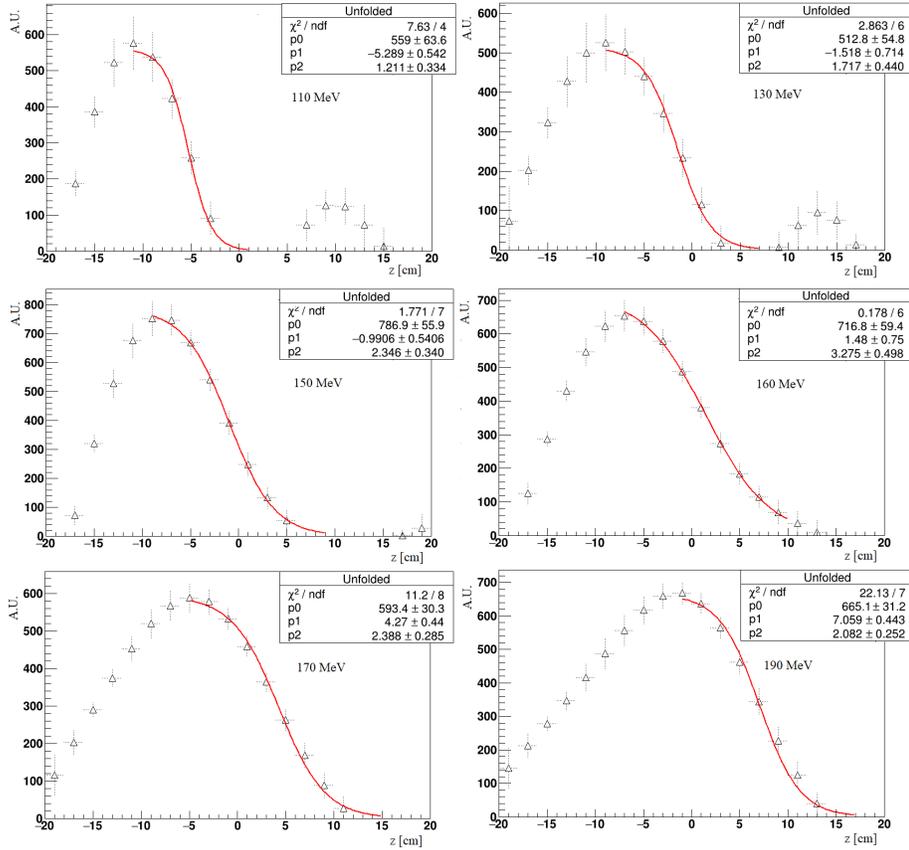


Figura 4.9: Rappresentazione degli spettri di emissione longitudinale per PG unfolded (nero) e fit Fermi-Dirac del fall off delle curve (rosso).

a:

$$\chi_{calc}^2 = 11.59$$

in particolare per un sistema a tre gradi di libertà come quello esaminato la probabilità di ottenere $\chi^2 > \chi_{calc}^2$ è data da:

$$p = 0.9\%$$

Si noti che tra tutti i punti utilizzati nel grafico della calibrazione nel grafico manca il termine relativo al fascio di protoni di 160 MeV. Il motivo è che il parametro p_1 legato a questa energia sarà impiegato nella sezione successiva per interpolare la retta al fine di stabilire la validità del modello così costruito.

E [MeV]	p_0 [cm]	σ_{p_0} [cm]	p_1 [cm]	σ_{p_1} [cm]	p_2 [cm]	σ_{p_2} [cm]
110	559	63	-5.29	0.54	1.21	0.33
130	512	55	-1.52	0.71	1.72	0.44
150	787	56	-0.99	0.54	2.35	0.34
160	717	59	1.48	0.75	3.28	0.50
170	593	30	4.27	0.44	2.39	0.29
190	665	31	7.06	0.44	2.08	0.25

Tabella 4.4: Parametri del fit eseguito sul modello dell'eq. 4.2 applicato ai spettri unfolded.

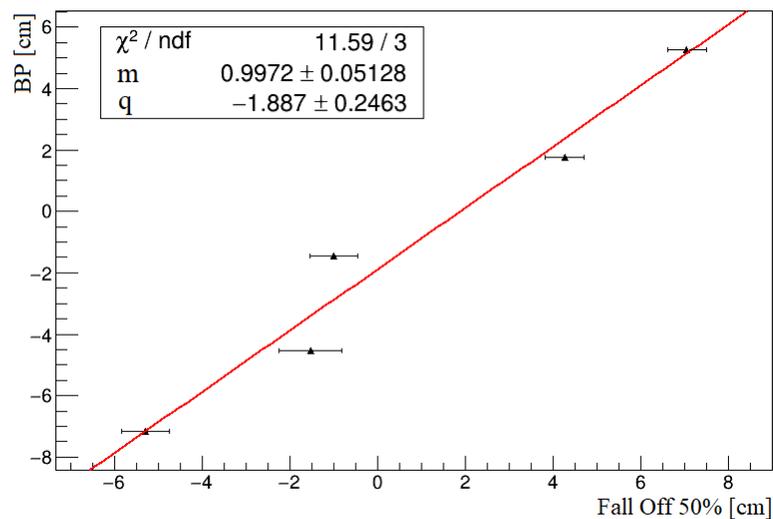


Figura 4.10: Curva di calibrazione ottenuta dal grafico delle posizioni dei picchi di Bragg attesi (Tab 4.3) in funzione dei fall off al 50% degli spettri (Tab. 4.4). In rosso è riportato il fit lineare che interpola i punti ricavati dai risultati delle simulazioni.

4.3 Risultati

L'ottenimento della curva di calibrazione rappresentata in Fig. 4.10 rappresenta il fine ultimo dello studio condotto. La derivazione dei parametri del fit lineare infatti permette di descrivere la correlazione tra la posizione del BP e il fall off dello spettro di fotoni prompt misurato. In questo modo è ora possibile predire la posizione del picco di Bragg direttamente dalle misure effettuate dal rivelatore.

Per stabilire la validità di questo modello, e predire la risoluzione attesa sul picco di Bragg calcolato a partire dalla misura del fall-off di una distribuzione di fotoni prompt ricostruita (e unfolded), sono stati utilizzati i parametri legati al BP e al fall off del fascio di protoni di 160 MeV per interpolare la curva di calibrazione. L'errore sul risultato dell'interpolazione stessa è stato ricavato propagando gli errori sul fit e sul valore del fall off al 50% secondo la seguente espressione:

$$\sigma_{BP} = \sqrt{m^2\sigma_{p_1}^2 + p_1^2\sigma_m^2 + \sigma_q^2} \quad (4.3)$$

Con questa premessa il risultato dell'interpolazione per un fascio di protoni di 160 MeV è:

$$BP_{160} = -0.41 \pm 0.79 \text{ cm}$$

il quale risulta in buon accordo, entro una deviazione standard, rispetto al risultato atteso di $0.05 \pm 0.03 \text{ cm}$.

4.3.1 Caso "realistico"

Il risultato dell'interpolazione riportato nella sezione precedente si basa sui risultati di simulazioni ad alta statistica, 10^{11} primari, per pencil beam di protoni. Questo porta ad ottenere spettri ricostruiti che, nel caso della distribuzione ottenuta con il fascio di 160 MeV, contano circa 5000 PG ricostruiti. Tutto ciò è stato reso necessario per dimostrare il principio di fattibilità di questa tecnica per range monitoring. Tuttavia la statistica considerata non corrisponde a quella disponibile, in media, all'interno della sala di trattamento (fortemente dipendente ovviamente dalla posizione e grandezza del tumore, dal TPS sviluppato etc).

Si consideri un caso semplificato in cui un pencil beam di protoni da 160 MeV costituito da 10^8 primari [61] origina un flusso di PG pari a $\phi_\gamma \sim 2 \cdot 10^{-5} \text{ PG/mm/sr/p}$ [62]. Si consideri ora la zona da irradiare, nel caso di active scanning, suddivisa in slice. In equivalente in acqua si consideri una slice delle dimensioni approssimative di $1 \times 1 \times 0.2 \text{ cm}^3$. Se le dimensioni tipiche di un voxel ammontano a circa $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ segue che per irradiare l'intera slice sono necessari ~ 25 pencil beam. Inoltre, se il profilo di emissione dei fotoni, per il fascio di 160 MeV, ha una lunghezza di circa 15 cm e se si considera che i

PG sono emessi in modo isotropo su una sfera di un angolo solido di 4π sr, si ha che il numero di fotoni prompt emessi da ~ 25 pencil beam che irradiano la slice considerata ammonta a circa $10^8 \gamma_{gen}$. Nelle condizioni e nella geometria considerati nelle simulazioni, PAPRICA è posto a 30 cm dal bersaglio e copre un angolo solido di circa 0.11 sr. In queste condizioni l'efficienza di ricostruzione calcolata come $\gamma_{reco}/\gamma_{gen}$ è circa pari a 10^{-6} . Di conseguenza se considerassimo un set di 10 rivelatori PAPRICA tale per cui si riuscisse a coprire un angolo solido di ~ 1 sr, allora la statistica di fotoni prompt ricostruibili da PAPRICA sarebbe dell'ordine di $10^8 \cdot 10^{-5} = 10^3$ eventi ricostruiti.

È stato quindi simulato un secondo profilo di emissione per PG prodotto sottocampionando lo spettro in emissione generato da protoni 160 MeV vincolando la statistica a 1000 eventi ricostruiti. Tale profilo è stato successivamente sottoposto ad unfolding e al fit Fermi-Dirac del fall off, analogamente alle analisi effettuate sugli spettri ricostruiti con alta statistica 4.11. In questo modo è stato ottenuto un valore per p_1 pari a:

$$p_1 = 0.8 \pm 1.3 \text{ cm}$$

il quale, interpolato nella retta di calibrazione, fornisce il seguente valore previsto per la posizione del BP:

$$BP_{160} = -1.13 \pm 1.28 \text{ cm}$$

Il valore ottenuto si discosta anch'esso di una deviazione standard dal risultato atteso. Nonostante l'errore sul valore interpolato sia maggiore, come ci si aspetta, rispetto a quanto ricavato utilizzando le simulazioni ad alta statistica, l'accordo è comunque buono. Tuttavia con una risoluzione di ~ 1 cm sul valore del BP ricostruito, PAPRICA non potrebbe essere impiegato come strumento per il range monitoring on-line in adroterapia. Si noti che questa è solo una stima delle possibili prestazioni di PAPRICA in un caso verosimile, e che l'approfondimento circa l'applicabilità di PAPRICA in situazioni reali sarà oggetto di future ricerche che interesseranno in particolare lo studio sulle sorgenti di generazione del bias nella ricostruzione degli spettri di emissione dei fotoni prompt, il posizionamento di PAPRICA rispetto alla direzione del fascio e l'ottimizzazione della tecnica di unfolding degli spettri misurati.

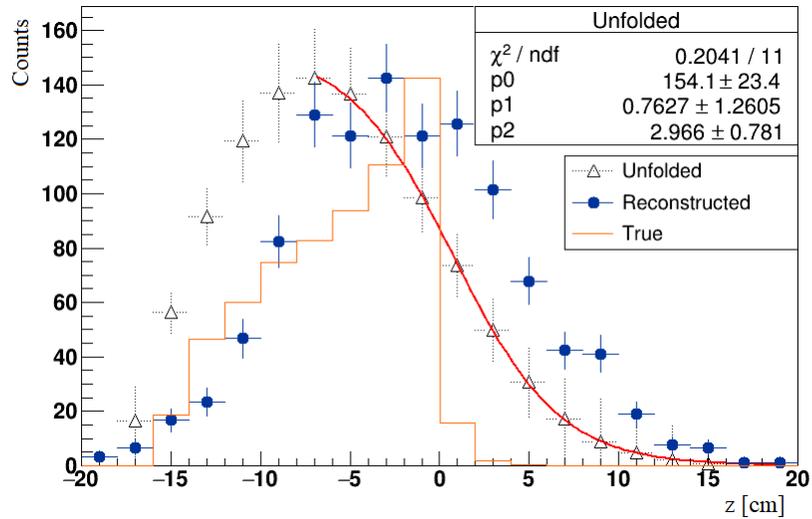


Figura 4.11: Spettri di emissione longitudinale di PG ricostruiti da PAPRICA prima e dopo l'applicazione della matrice di unfolding a confronto con lo spettro in emissione di fotoni prompt atteso per un fascio di protoni di 160 MeV. Distribuzioni relative al campione a bassa statistica ricavato considerando 1000 eventi.

Capitolo 5

Conclusioni

Il progetto PAPRICA (PAir PRoduction Imaging ChAamber) nasce nel 2019 da una collaborazione tra l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare e l'Università Sapienza di Roma con l'obiettivo di realizzare una tecnica innovativa di range monitoring in tempo reale per fasci di protoni in adroterapia. In particolare si tratta di un rivelatore che sfrutta il processo di produzione di coppie per ricostruire il profilo di emissione dei fotoni prompt generati dai fasci di PT, al fine di risalire alla posizione del picco di Bragg.

Questo lavoro di tesi nasce come contributo al progetto PAPRICA e si propone di verificare la fattibilità della tecnica di range monitoring on-line esposta. A questo proposito sono state realizzate delle simulazioni Monte Carlo, sviluppate ad hoc tramite il codice FLUKA, basate su una geometria in cui il rivelatore misura le interazioni di fasci di protoni di diverse energie inviati contro un bersaglio in PMMA, materiale che ben approssima i tessuti umani data la sua composizione. I risultati delle simulazioni relativi ai profili ricostruiti da PAPRICA sono stati successivamente processati attraverso un algoritmo di unfolding al fine di correggere gli effetti legati all'incertezza intrinseca del rivelatore e il bias generato dall'algoritmo di ricostruzione dei fotoni prompt a causa dell'incertezza angolare sulla determinazione del punto di emissione introdotta da effetti di scattering multiplo e approssimazioni sul rinculo nucleare nel convertitore. Dallo studio dei fall off degli spettri unfolded è stata estratta una calibrazione che vede la posizione del picco di Bragg atteso riportata in funzione del fall off al 50% dello spettro dei PG emessi. In questo modo è stato possibile modellizzare la correlazione tra gli spettri di emissione longitudinale dei PG e la posizione del BP. Dall'applicazione della curva così ottenuta a fasci di energie diverse da quelle utilizzate per la costruzione della curva stessa, è stata ricavata un'incertezza di ~ 1 cm nella determinazione del BP. In particolare per fasci di protoni di 160 MeV sono stati ottenuti i seguenti risultati:

$BP_{160} = -0.41 \pm 0.79$ cm e $BP_{160} = -1.13 \pm 1.28$ cm rispettivamente in casi di alta statistica e di un campione statistico verosimile.

La risoluzione così ottenuta non rende, ad ora, utilizzabile PAPRICA per operare range monitoring online. Tuttavia i risultati ottenuti rappresentano un traguardo solido su cui basare future ricerche finalizzate al miglioramento delle performance del rivelatore. In particolare, ai fini di verificare l'applicabilità, o meno, di PAPRICA in situazioni reali, la ricerca sarà indirizzata: allo studio sulle sorgenti di che producono il bias osservato nella ricostruzione degli spettri di emissione dei fotoni prompt, al posizionamento di PAPRICA rispetto alla direzione del fascio e all'ottimizzazione della tecnica di unfolding degli spettri misurati.

Bibliografia

- [1] Freddie Bray, Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rebecca L. Siegel, Lindsey A. Torre, and Ahmedin Jemal. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2018.
- [2] World Health Organization. WHO mortality database.
<https://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/whodpms/>.
- [3] Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rajesh Dikshit, Sultan Eser, Colin Mathers, Marise Rebelo, Donald Maxwell Parkin, David Forman, and Freddie Bray. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 2015.
- [4] Particle Therapy Co-Operative Group PTCOG.
<https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>.
- [5] Marco Durante. Proton beam therapy in europe: more centres need more research. *British Journal of Cancer BJC*, 2018.
- [6] Giuseppe Battistoni, Julia Bauer, Till T. Boehlen, Francesco Cerutti, Mary P. W. Chin, Ricardo Dos Santos Augusto, Alfredo Ferrari, Pablo G. Ortega, Wioletta Kozłowska, Giuseppe Magro, Andrea Mairani, Katia Parodi, Paola R. Sala, Philippe Schoofs, Thomas Tessonier, and Vasilis Vlachoudis. The FLUKA code: An accurate simulation tool for particle therapy. *Frontiers in oncology*, 2016.
- [7] Joachim Widder. The origins of radiotherapy: Discovery of biological effects of x-rays by freund in 1897, kienböck's crucial experiments in 1900, and still it is the dose. *Radiotherapy and Oncology*, 2014.
- [8] Vincenzo Patera and Ilaria Mattei. Nuclear interactions and medicine. *The European Physical Journal Plus*, 2019.

BIBLIOGRAFIA

- [9] A. Brahme, J. . Roos, and I. Lax. Solution of an integral equation encountered in rotation therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 1982.
- [10] Thomas Bortfeld. IMRT: a review and preview. *Physics in Medicine and Biology*, 2006.
- [11] Robert R. Wilson. Radiological use of fast protons. *Radiology*, 1946.
- [12] R. Orecchia, A. Zurlo, A. Loasses, M. Krengli, G. Tosi, S. Zurrída, P. Zucali, and U. Veronesi. Particle beam therapy (hadrontherapy): basis for interest and clinical experience. *European journal of cancer (1990)*, 1998.
- [13] WHO Cancer Mortality Database.
<https://www-dep.iarc.fr/WHOdb/WHOdb.htm>.
- [14] Aafke C. Kraan. Range verification methods in particle therapy: Underlying physics and monte carlo modeling. *Frontiers in oncology*, 2015.
- [15] William R. Leo. Techniques for nuclear and particle physics experiments: a how-to approach. *Springer Science Business Media*, 2012.
- [16] E.V. Benton and R.P. Henke. Heavy particle range-energy relations for dielectric nuclear track detectors. *Nuclear Instruments and Methods*, 1969.
- [17] Walter H. Barkas. *Nuclear research emulsions*. Academic press, New York;London;, 1963.
- [18] NIST Database.
<https://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/PSTAR.html>.
- [19] M. Testa. Physical measurements for ion range verification in charged particle therapy. phd thesis. *Université Claude Bernar*, 2010.
- [20] Dieter Schardt, Thilo Elsässer, and Daniela Schulz-Ertner. Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits. *Rev. Mod. Phys.*, 2010.
- [21] Antony J. Lomax. Charged particle therapy: the physics of interaction. *The cancer journal (Sudbury, Mass.)*, 2009.
- [22] Teruhiko Terasawa, Tomas Dvorak, Stanley Ip, Gowri Raman, Joseph Lau, and Thomas A. Trikalinos. Systematic review: Charged-particle radiation therapy for cancer. *Annals of Internal Medicine*, 2009.
- [23] Ugo Amaldi and Gerhard Kraft. Radiotherapy with beams of carbon ions. *Reports on Progress in Physics*, 2005.

- [24] Gurdip K. Azad and Carie Corner. *Radiation therapy and soft tissue response*. John Wiley Sons, Ltd, 2015.
- [25] Encyclopædia Britannica Online. Cyclotrones. <https://academic-eb-com.pros.lib.unimi.it/levels/collegiate/article/cyclotron/28388>, 2020.
- [26] Sandro Rossi. The national centre for oncological hadrontherapy (CNAO): Status and perspectives. *Physica medica*, 2015.
- [27] George T. Y. Chen and Jong H. Kung. *Treatment Planning*. John Wiley Sons, Inc, 2017.
- [28] Katia Parodi. On- and off-line monitoring of ion beam treatment. *Nuclear instruments methods in physics research. Section A, Accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*, 2016.
- [29] Guntram Pausch, Jonathan Berthold, Wolfgang Enghardt, Katja Römer, Arno Straessner, Andreas Wagner, Theresa Werner, and Toni Kögler. Detection systems for range monitoring in proton therapy: Needs and challenges. *Nuclear instruments methods in physics research. Section A, Accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*, 2020.
- [30] Uwe Schneider, Eros Pedroni, and Antony Lomax. The calibration of ct hounsfield units for radiotherapy treatment planning. *Physics in medicine biology*, 1996.
- [31] Antje-Christin Knopf and Antony Lomax. In vivo proton range verification: a review. *Physics in medicine biology*, 2013.
- [32] Harald Paganetti. Range uncertainties in proton therapy and the role of monte carlo simulations. *Physics in Medicine and Biology*, 2012.
- [33] Rachel A. Powsner and Edward R. Powsner. *Essential Nuclear Medicine Physics*. John Wiley Sons, Incorporated, 2006;2008;.
- [34] V. Ferrero, E Fiorina, M. Morrocchi, F. Pennazio, G. Baroni, G. Battistoni, N. Belcari, M. Camarlinghi, N. Ciocca, A. Del Guerra, M. Donetti, S. Giordanengo, G. Giraudo, V. Patera, C. Peroni, A. Rivetti, M. D. Rolo, S. Rossi, V. Rosso, G. Sportelli, S. Tampellini, F. Valvo, R. Wheadon, P. Cerello, and M. G. Bisogni. Online proton therapy monitoring: clinical test of a silicon-photodetector-based in-beam pet. *Scientific Reports*, 2018.
- [35] M. Marafini, A. Attili, G. Battistoni, N. Belcari, M. G. Bisogni, N. Camarlinghi, F. Cappucci, M. Cecchetti, P. Cerello, F. Ciciello, G. A. P. Cirrone,

- S. Coli, F. Corsi, G. Cuttone, E. De Lucia, S. Ferretti, R. Faccini, E. Fiorina, P. M. Frallicciardi, G. Giraudo, E. Kostara, A. Kraan, F. Licciulli, B. Liu, N. Marino, C. Marzocca, G. Matarrese, C. Morone, M. Morrocchi, S. Muro, V. Patera, F. Pennazio, C. Peroni, L. Piersanti, M. A. Piliero, G. Pirrone, A. Rivetti, F. Romano, V. Rosso, P. Sala, A. Sarti, A. Sciubba, G. Sportelli, C. Voena, R. Wheadon, and A. Del Guerra. The inside project: Innovative solutions for in-beam dosimetry in hadrontherapy. *Acta physica Polonica, A*, 2015.
- [36] E. Testa, M. Bajard, M. Chevallier, D. Dauvergne, F. Le Foulher, J. . Poizat, C. Ray, M. Testa, Universite Lyon 1, IPNL 69622 Villeurbanne CNRS/IN2P3, UMR 5822, N. Freud, and J. . Letang. Monitoring the bragg peak location of 73 mev/u carbon ions by means of prompt gamma-ray measurements. *Applied Physics Letters*, 2008.
- [37] Chul-Hee Min, Chan H. Kim, Min-Young Youn, and Jong-Won Kim. Prompt gamma measurements for locating the dose falloff region in the proton therapy. *Applied Physics Letters*, 2006.
- [38] Christian Richter, Guntram Pausch, Steffen Barczyk, Marlen Priegnitz, Isabell Keitz, Julia Thiele, Julien Smeets, Francois V. Stappen, Luca Bombelli, Carlo Fiorini, Lucian Hotoiu, Irene Perali, Damien Prieels, Wolfgang Enghardt, and Michael Baumann. First clinical application of a prompt gamma based in vivo proton range verification system. *Radiotherapy and oncology*, 2016.
- [39] J. Krimmer, J. Constanzo, M. Dahoumane, M. De Rydt, D. Dauvergne, G. Dedes, N. Freud, J. M. Létang, M. Pinto, C. Ray, M. H. Richard, V. Reithinger, F. Roellinghoff, E. Testa, and A. H. Walenta. 155 progress in using prompt gammas for ion range monitoring during hadron-therapy. *Radiotherapy and Oncology*, 2012.
- [40] Joost M. Verburg, Kent Riley, Thomas Bortfeld, and Joao Seco. Energy- and time-resolved detection of prompt gamma-rays for proton range verification. *Physics in medicine biology*, 2013.
- [41] J. Krimmer, D. Dauvergne, J. M. Létang, and É. Testa. Prompt-gamma monitoring in hadrontherapy: A review. *Nuclear instruments methods in physics research. Section A, Accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*, 2018.
- [42] F. Janssen, G. Landry, K. Parodi, D. R. Schaart, P. Cambraia Lopes, and F. Verhaegen. 93: Robustness of range prediction in proton therapy using prompt gamma emission. *Radiotherapy and Oncology*, 2013;2014;.

- [43] Katia Parodi and Jerimy C. Polf. In vivo range verification in particle therapy. *Medical physics (Lancaster)*, 2018.
- [44] G. Llosá. Sipm-based compton cameras. *Nuclear instruments methods in physics research. Section A, Accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*, 2019.
- [45] Silvia Muraro, Giuseppe Battistoni, Francesco Collamati, Erika De Lucia, Riccardo Faccini, Fernando Ferroni, Salvatore Fiore, Paola Frallicciardi, Michela Marafini, Ilaria Mattei, Silvio Morganti, Riccardo Paramatti, Luca Piersanti, Davide Pinci, Antoni Rucinski, Andrea Russomando, Alessio Sarti, Adalberto Sciubba, Elena Solfaroli-Camillocci, Marco Toppi, Giacomo Traini, Cecilia Voena, and Vincenzo Patera. Monitoring of hadron-therapy treatments by means of charged particle detection. *Frontiers in oncology*, 2016.
- [46] L. Piersanti, F. Bellini, F. Bini, F. Collamati, E. De Lucia, M. Durante, R. Faccini, F. Ferroni, S. Fiore, E. Iarocci, C. La Tessa, M. Marafini, I. Mattei, V. Patera, P. G. Ortega, A. Sarti, C. Schuy, A. Sciubba, M. Vanstalle, and C. Voena. Measurement of charged particle yields from pmma irradiated by a 220 mev/u (12)c beam. *Physics in medicine biology*, 2014.
- [47] P. Henriquet, E. Testa, M. Chevallier, D. Dauvergne, G. Dedes, N. Freud, J. Krimmer, J. M. Létang, C. Ray, M-H Richard, and F. Sauli. Interaction vertex imaging (ivi) for carbon ion therapy monitoring: a feasibility study. *Physics in medicine biology*, 2012.
- [48] G. Traini, I. Mattei, G. Battistoni, M. G. Bisogni, M. De Simoni, Y. Dong, A. Embriaco, M. Fischetti, M. Magi, C. Mancini-Terracciano, M. Marafini, R. Mirabelli, S. Muraro, V. Patera, A. Schiavi, A. Sciubba, E. Solfaroli Camillocci, S. M. Valle, and A. Sarti. Review and performance of the dose profiler, a particle therapy treatments online monitor. *Physica medica*, 2019.
- [49] X. Wu, M. Bottcher, J. Chang, R. Walter, and M. Su. Pangu (pair-production gamma-ray unit): a high resolution gamma-ray space telescope, 2015.
- [50] Stanley D. Hunter, Peter F. Bloser, Gerardo O. Depaola, Michael P. Dion, Georgia A. DeNolfo, Andrei Hanu, Marcos Iparraguirre, Jason Legere, Francesco Longo, Mark L. McConnell, Suzanne F. Nowicki, James M. Ryan, Seunghee Son, and Floyd W. Stecker. A pair production telescope for medium-energy gamma-ray polarimetry. *Astroparticle physics*, 2014;2013;.

BIBLIOGRAFIA

- [51] H. Rohling, C. Golnik, W. Enghardt, F. Hueso-Gonzalez, T. Kormoll, G. Pausch, A. Schumann, and F. Fiedler. Simulation study of a combined pair production - compton camera for in-vivo dosimetry during therapeutic proton irradiation. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 2015.
- [52] *Interactions of X Rays and Gamma Rays*, chapter 2, pages 16–28. John Wiley Sons, Ltd, 2016.
- [53] Alessandra Fantoni, Paola Gianotti, Pavel Larionov, Paula F.T. Matuoka, Valeria Muccifora, Silvia Pisano, Federico Ronchetti, Eleuterio Spiriti, Marco Toppi. Beam test of alpide sensor. *Laboratori Nazionali di Frascati, INFN - SIDS pubblicazioni*, 2017.
- [54] Alberto Fasso, A. Ferrari, J. Ranft, and R. Paola. Sala, "FLUKA: A multi-particle transport code ", cern-2005-10 (2005), infn/tc-05/11, slac-r-773; giuseppe battistoni, silvia muraro, paola r. sala, francesco cerutti, alfredo ferrari, stefan roesler, alberto fass, johannes ranft, "the fluka code: Description and benchmarking. *Proceedings of the Hadronic Shower Simulation Workshop 2006, Fermilab 6-8 September 2006*, 2007.
- [55] T. T. Böhlen, F. Cerutti, M. P. W. Chin, A. Fassò, A. Ferrari, P. G. Ortega, A. Mairani, P. R. Sala, G. Smirnov, and V. Vlachoudis. The FLUKA code: Developments and challenges for high energy and medical applications. *Nuclear data sheets*, 2014.
- [56] B. Abelev, J. Adam, D. Adamová, M. M. Aggarwal, G. Aglieri Rinella, M. Agnello, A. Agostinelli, Z. Ahammed, I. Ahmed, M. Ajaz, A. Akindinov, D. Alexane, A. Alici, J. Alme, T. Alt, V. Altini, I. Altsybeev, E. C. Anderssen, A. Anonic, V. Anguelov, J. Anielski, H. Appelshäuser, N. Armesto, R. Arnaldi, I. C. Arsene, T. C. Awes, M. D. Azmi, M. Bach, Y. W. Baek, R. Bailhache, V. Bairathi, A. Baldisseri, F. Baltasar Dos Santos Peosa, J. Bán, R. Barbera, F. Barile, G. G. Barnaföldi, L. S. Barnby, M. Basile, J. Bastian Van Beelen, N. Bastid, S. Basu, B. Bathen, G. Batigne, P. C. Batzing, J. Baudot, H. Beck, C. Bedda, I. Belikov, F. Bellini, R. Bellwied, M. Benettoni, S. Beole, M. E. Berger, R. A. Bertens, D. Berzano, A. Besson, A. Bhasin, B. Bhattacharjee, J. Bhom, L. Bianchi, J. Bielčik, A. Bilandzic, C. Blume, F. V. Boehmer, M. Bombara, H. Borel, A. Borissov, J. Bornschein, C. Bortolin, E. Botta, S. Böttger, M. Broz, E. Bruna, D. Budnikov, S. Bufalino, D. Caffarri, H. Caines, V. Canoa Roman, W. Carena, P. Cariola, J. Castillo Castellanos, E. A. R. Casula, C. Cavicchioli, C. Ceballos Sanchez, J. Cepila, V. Chibante Barroso, D. D. Chinellato, S. Choudhury, P. Christakoglou, P. Christiansen, F. Cindolo, J. Cleymans, S. Coli, G. Conesa Balbastre, Z. Conesa Del Valle, M. E. Connors, G. Contin, J. G. Contreras, Y. Corrales Morales, and The ALICE Collaboration. Technical design report for the

- upgrade of the alice inner tracking system. *Journal of physics. G, Nuclear and particle physics*, 2014.
- [57] Gianluca Aglieri Rinella and on behalf of the ALICE Collaboration. The alpide pixel sensor chip for the upgrade of the alice inner tracking system. *Nuclear instruments methods in physics research. Section A, Accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*, 2017;2016;.
- [58] Tatsuo Tabata. Backscattering of electrons from 3.2 to 14 mev. *Physical review*, 1967.
- [59] S. Schmitt. TUnfold, an algorithm for correcting migration effects in high energy physics. *Journal of instrumentation*, 2012.
- [60] CERN. ROOT Data Analysis Framework. <https://root.cern.ch/>.
- [61] J. M. Verburg and J. Seco. Proton range verification through prompt gamma-ray spectroscopy. *Physics in medicine biology*, 2014.
- [62] M. Pinto, M. Bajard, S. Brons, M. Chevallier, D. Dauvergne, G. Dedes, M. De Rydt, N. Freud, J. Krimmer, C. La Tessa, J. M. Létang, K. Parodi, R. Pleskač, D. Prieels, C. Ray, I. Rinaldi, F. Roellinghoff, D. Schardt, E. Testa, and M. Testa. Absolute prompt-gamma yield measurements for ion beam therapy monitoring. *Physics in medicine biology*, 2015.